

**Diagnostik, Therapie und Verlauf von Dissektionen  
hirnversorgender Arterien –**

**Eine Untersuchung der Patienten des Universitätsklinikums Jena  
im Zeitraum 1997 – 2005**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Katharina Neidhardt**  
**geboren am 08.05.1983 in Bad Salzungen**

## **Gutachter**

**1. Prof. Dr. med. Stefan Isenmann**, Direktor der Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, HELIOS Klinikum Wuppertal, Lehrstuhl der Universität Witten/Herdecke

**2. Prof. Dr. med. Bernhard Brehm**, Oberarzt der Klinik für Innere Medizin I (Kardiologie), Friedrich-Schiller-Universität Jena,

**3. Prof. Dr. med. Alexander Storch**, Leitender Oberarzt der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Dresden

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.06.2008**

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Zusammenfassung.....</b>	<b>8</b>
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>10</b>
2.1. Definition und Einteilung.....	12
2.2. Epidemiologie.....	12
2.3. Ätiologie.....	13
2.3.1. Risikofaktoren für spontane CAD.....	13
2.3.2. Ursachen für traumatische CAD.....	15
2.4. Klinik.....	15
2.4.1. Klinik bei Dissektion der ACI.....	16
2.4.2. Klinik bei Dissektion der AV.....	17
2.5. Diagnostik.....	18
2.5.1. Digitale Subtraktions-Angiographie (DAS).....	19
2.5.2. Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanzangiographie (MRA).....	19
2.5.3. Ultraschall.....	20
2.5.4. Spiral-Computertomographie (Spiral-CT).....	20
2.6. Therapie.....	22
2.7. Prognose.....	26
<b>3. Ziele der Arbeit.....</b>	<b>27</b>
<b>4. Methodik.....</b>	<b>28</b>
4.1. Patienten.....	28
4.2. Methoden.....	28
4.3. Datenverarbeitung und Statistik.....	33
<b>5. Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
5.1. Anzahl der Neuerkrankungen.....	34
5.2. Patienten.....	35
5.2.1. Altersverteilung.....	35
5.2.2. Geschlechterverteilung.....	36

5.3.	Lokalisation der Dissektion.....	37
5.4.	Ätiologie.....	37
5.5.	Risikofaktoren.....	38
5.6.	Klinik.....	38
5.7.	Komplikationen.....	43
5.8.	Klinikaufenthalt.....	43
5.9.	Rehabilitation.....	44
5.10.	Diagnostik.....	45
5.10.1.	Ultraschall.....	45
5.10.2.	MRT/MRA.....	47
5.10.3.	CT/CTA.....	50
5.10.4.	Paraklinische Befunde.....	50
5.11.	Therapie.....	52
5.12	Prognose/Outcome.....	57
<b>6.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>61</b>
<b>7.</b>	<b>Schlussfolgerungen.....</b>	<b>74</b>
<b>8.</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>76</b>
<b>9.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>95</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

<b>A</b>	Aphasie
<b>A.</b>	Arteria
<b>AS</b>	Arteriosklerose
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ACA</b>	Arteria cerebri anterior
<b>ACI</b>	Arteria carotis interna
<b>ACID</b>	Arteria carotis interna Dissektion
<b>ACM</b>	Arteria cerebri media
<b>ACP</b>	Arteria cerebri posterior
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>AT-III-Mangel</b>	Antithrombin-III-Mangel
<b>AV</b>	Arteria vertebralis
<b>BI</b>	Barthel-Index
<b>CAD</b>	cervical artery dissection; Dissektion hirnversorgender Arterien
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>d</b>	Tag
<b>D</b>	Dysarthrie
<b>DGN</b>	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
<b>DB</b>	Doppelbilder
<b>DSA</b>	Digitale Subtraktions-Angiographie
<b>FRBI</b>	Frühreha-Barthel-Index
<b>FP</b>	Faziale Parese
<b>GV</b>	Gefäßvariante
<b>HB</b>	Heparin-Bolus
<b>HbA1c</b>	Glykohämoglobin A1c
<b>HIT</b>	Heparin induzierte Thrombozytopenie
<b>HITS</b>	High-intensity transient signals

<b>HN</b>	Hirnnerven: I - N. olfactorius; II – N. opticus; III – N. oculomotorius; IV – N. trochlearis; V – N. trigeminus; VI – N. abducens; VII – N. facialis; VIII – N. vestibulocochlearis; IX – N. glossopharyngeus; X – N. vagus; XI – N. accessories; XII – N. hypoglossus
<b>HS</b>	Hirnstamm
<b>HWK</b>	Halswirbelkörper
<b>i. v.</b>	intravenös
<b>K</b>	Kopfschmerzen
<b>KÄ</b>	keine Änderung des Befundes
<b>KH</b>	Kleinhirn
<b>Max, max</b>	Maximum, maximal
<b>Min, min</b>	Minimum, minimal
<b>MMP</b>	Matrixmetalloproteinase
<b>MRA</b>	Magnetresonanzangiographie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>n</b>	Anzahl
<b>NIHSS</b>	National Institute of Health stroke-skale
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>P</b>	Parese
<b>PICA</b>	posterior interior cerebelli artery; Arteria cerebri inferior posterior
<b>S</b>	Schwindel
<b>St.</b>	Stenose
<b>SAB</b>	Subarachnoidalblutung
<b>sCAD</b>	spontaneous cervical artery dissection; spontane Dissektion hirnversorgender Arterien
<b>SD</b>	standard deviation; Standardabweichung
<b>SS</b>	Sensibilitätsstörung
<b>TIA</b>	transitorisch ischämische Attacke
<b>TSH</b>	thyreoideastimulierendes Hormon; Thyreotropin
<b>T3</b>	Trijodthyronon
<b>T4</b>	Thyroxin

<b>V</b>	Vigilanzminderung
<b>VB</b>	Verbesserung des Befundes
<b>VM</b>	Visusminderung
<b>VS</b>	Verschlechterung des Befundes
<b>3-D SPGR</b>	3-dimensional spoiled gradient-recalled acquisition

### **SI – Einheiten**

<b>IE</b>	Internationale Einheit
<b>INR</b>	international normalized ratio
<b>mm</b>	Millimeter
<b>mmol/l</b>	Millimol/Liter
<b>mg/dl</b>	Milligramm/Deziliter
<b>mg/l</b>	Milligramm/Liter
<b>mU/l</b>	Milliunit/Liter
<b>PTT</b>	partielle Thromboplastinzeit (Normwert: 28-40 s)
<b>s</b>	Sekunden
<b>µmol/l</b>	Mikromol/Liter

## 1. Zusammenfassung

Dissektionen der hirnversorgenden Arterien Arteria vertebralis (AV) und Arteria carotis interna (ACI) gehören zu den häufigsten Ursachen juveniler ischämischer Schlaganfälle. Erst in den 1970er Jahren wurde beschrieben, dass solche Einrisse der Arterienwände nicht nur durch ein Trauma verursacht werden, sondern auch spontan auftreten können. Bis heute sind die Ätiologie und auch die Pathogenese der spontanen Dissektionen nicht vollständig erforscht. Offen ist auch die Frage der optimalen Therapie.

Ziel dieser Arbeit war die systematische Untersuchung der Patienten mit Dissektionen hirnversorgender Arterien (spontaner und traumatischer Genese), die in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum von 1997 bis 2005 in der Akutphase behandelt worden sind. Weiter wurde in Bezug auf die Therapie einerseits untersucht, ob die Patienten von einem schnellen Therapiebeginn profitieren, und andererseits, ob die Injektionen von 5000 (IE) Heparin bzw. 500 mg Aspisol als Bolus in einer sehr frühen Phase nach stattgefundener Dissektion einen positiven Einfluss auf das neurologische *Outcome* der Patienten haben.

Es wurden 71 Patienten, deren Diagnose mittels einer Magnetresonanztomographie-Untersuchung (n=66) bzw. einer Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA; n=5) gesichert wurde, retrospektiv untersucht. Ausgeschlossen wurden die Patienten, deren Diagnose nicht eindeutig gesichert war, sowie die Patienten, welche erst nach einer Latenz von mehr als 24 Stunden in die Klinik für Neurologie verlegt wurden. Anhand der angelegten Akten wurden Angaben zu Anamnese, vaskulären Risikofaktoren, Klinik, Diagnostik, Therapie und Prognose der Patienten ermittelt. Zur Objektivierung der klinischen Befunde während des Klinikaufenthaltes und des *Outcomes* wurden zwei Scores bestimmt. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus wurde der *National Institute of Health Stroke scale* (NIHSS) bestimmt, vor der Entlassung/Verlegung der Frühreha-Barthel-Index (FRBI). Im Anschluss an eine Rehabilitationsbehandlung bzw. bei einer Kontrolluntersuchung wurde der Barthel-Index (BI) ermittelt. Geprüft wurde nun, ob eine Korrelation zwischen dem Zeitpunkt des Beginns der Heparintherapie (1 bis 4 Tage nach Aufnahme ins Krankenhaus) und der Differenz zwischen BI und FRBI bestand. Patienten mit einem FRBI von 100 wurden bei dieser Untersuchung ausgeschlossen, da bei diesen Patienten eine Verbesserung des neurologischen Befundes nicht objektivierbar war. Weiterhin



wurde ermittelt, ob ein Zusammenhang zwischen einer Injektion von 5000 IE Heparin bzw. 500 mg Aspisol als Bolus und der partiellen Thrombinzeit (PTT-Wert), dem NIHSS und der Differenz (BI – FRBI) besteht.

Unter den 71 Patienten waren mehr Männer (n=46; 64,8%) als Frauen (n=25; 35,2%). Das Durchschnittsalter lag bei 47 Jahren  $\pm$  13,7 Jahren (24-78 Jahre). In 24 Fällen (33,8%) konnte ein Trauma als Auslöser der Dissektion ermittelt werden. Bei 54 von 71 Patienten (76,1%) lagen vaskuläre Risikofaktoren vor. Weiterhin ergab die Analyse der paraklinischen Befunde, dass bei 14 von 52 untersuchten Patienten eine latente/manifeste Hyperthyreose vorlag. Der TSH-Mittelwert lag mit  $0,9 \pm 0,7$  mU/l ebenfalls unter dem Durchschnittswert in Deutschland ( $1,4 \pm 0,1$  mU/l). Bei keinem der 52 Patienten bestand eine Hypothyreose. Insgesamt 59 der 71 Patienten (83,1%) erlitten einen ischämischen Infarkt im Versorgungsgebiet des betroffenen Gefäßes. Patienten mit einer Gefäßvariante hatten ein 2,1-fach erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Ein Zusammenhang zwischen dem Beginn der Heparintherapie und dem *Outcome* der Patienten konnte nicht gefunden werden. Jedoch hatten Patienten mit einer Bolus-Injektion von Aspisol ein signifikant besseres *Outcome* ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ). Durch eine Bolus-Injektion von Heparin konnte der Ziel-PTT-Wert von 50 Sekunden im Durchschnitt 1,3 Tage eher erreicht werden. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant ( $p<0,05$ ). Das *Outcome* wurde nicht beeinflusst. Es zeigte sich weiterhin, dass Patienten mit einem initial niedrigen NIHSS ( $r=-0,71$ ;  $p<0,01$ ) bzw. einem hohen FRBI ( $r=0,77$ ;  $p<0,01$ ) ein besseres neurologisches *Outcome* hatten als solche mit hohem NIHSS bzw. niedrigem FRBI. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass zur Verbesserung des neurologischen *Outcomes* der Patienten die Diagnose einer Dissektion schnellst möglich gestellt werden sollte, da zwischen dem Ereignis der Dissektion und der Manifestation eines Schlaganfalls in den meisten Fällen Stunden bis Tage vergehen. Ist es jedoch zu einem ischämischen Infarkt gekommen, so ist die Prognose sehr stark von der Größe sowie der Lokalisation des Infarktgebietes mit entsprechendem neurologischem Defizit (wiedergegeben als NIHSS bzw. FRBI) abhängig. In Bezug auf unsere Ergebnisse der Aspisol-Bolusgabe sind weitere Untersuchungen, insbesondere prospektive, randomisierte Studien mit weitaus größeren Patientenzahlen notwendig um eine gesicherte Aussagen machen zu können. Für die Zukunft sind ebenso weitere Untersuchungen zur Klärung von Ursachen und Auslösern von Dissektionen hirnversorgender Arterien interessant.

## 2. Einleitung

Die Lebenserwartung der Menschen ist in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen. *„In den Industrienationen ist die Lebenserwartung in den vergangenen 160 Jahren stetig gestiegen. Und der Trend hält an: Die Zahl der Menschen, die ihren 100. Geburtstag feiern können, hat sich seit 1950 in jedem Jahrzehnt mindestens verdoppelt. Ausschlaggebend für die Verlängerung der Lebenserwartung war und ist ein Zusammenspiel wirtschaftlicher Entwicklungen, sozialer Errungenschaften und medizinischer Fortschritte. Eine unentrinnbare Obergrenze der Lebenserwartung ist nicht in Sicht...“* (J. Vaupel, 2005).

Eine Erkrankung, deren Inzidenz kontinuierlich mit dem Alter zunimmt, ist der Schlaganfall. Auch hier konnte eine deutliche Verbesserung der Prophylaxe, der Früherkennung und der Therapie erzielt werden. *„Kollegen von der Abteilung für Neurologische Studien an der Universität Mailand bewerteten den Nutzen der Spezialstationen ... anhand der Entwicklung von über 11.000 akut betroffenen Schlaganfallpatienten ... in den Jahren 2000 bis 2004.“* (L. Candelise et al., Lancet 2007). Die Studie belegt: *„... dass Patienten mit akutem Schlaganfall, unabhängig vom Alter und unter der Voraussetzung einer Aufnahme innerhalb von 48 Stunden, in einer Spezialstation mit reservierten Betten und bereitgestelltem Personal behandelt werden sollten. Die Behandlung der akuten Phase einer Attacke in einer Spezialstation kann somit die Klinikum-internen Todesfälle vermindern und zudem den Anteil jener Patienten erhöhen, die zwei Jahre nach der Entlassung ein eigenständiges Leben führen können.“* (L. Candelise et al., Lancet 2007). Dadurch hat sich die Prognose des Schlaganfalls im Laufe der Jahre entscheidend verbessert. Trotzdem können in vielen Fällen Lähmungen, Sprachstörungen, Sehstörungen, Sensibilitätsstörungen oder andere funktionelle Beeinträchtigungen als Folgen eines Schlaganfalls zurückbleiben.

Auch junge Menschen können von einem Schlaganfall betroffen sein. Im Gegensatz zu den älteren Patienten ist hier die Arteriosklerose, deren Häufigkeit ebenfalls im Alter zunimmt, meist nicht die Ursache eines ischämischen zerebralen Infarktes. Zu den häufigsten Ursachen juveniler ischämischer Insulte gehören Dissektionen der hirnversorgenden Halsarterien (Cervical artery dissection, CAD), der ACI und der AV. Aufgrund dieser noch relativ neuen Erkenntnis rückten die Dissektionen hirnversorgender Arterien erst in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus des klinischen Interesses und der Forschung. Obwohl die Inzidenz der CAD nur auf

1-3/100.000/Jahr geschätzt wird, (Ducrocq et al. 1999, Giroud et al. 1994, Kuhlenbaumer et al. 2004, Schievink et al. 1993, Schievink und Wouter 2001) sind diese in 15-25 % der Fälle Ursache aller Infarkte im Alter unter 50 Jahren (Ducrocq et al. 1999, Kuhlenbaumer et al. 2004, Schievink 2001). Sie stellen somit nach zerebralen Insulten kardioembolischer Genese die zweithäufigste Ursache juveniler zerebraler Infarkte dar. Aus diesem Grund ist eine Früherkennung und konsequente Sekundärprophylaxe von CAD besonders wichtig.

Trotz intensiver Forschung bleiben auch heute noch viele Fragen der Ätiologie und der Pathogenese der CAD unbeantwortet. Besonders aber geben die Möglichkeiten der Therapie: Heparinisierung versus Thrombozytenaggregationshemmer, Anlass zu kontroversen Diskussionen.

In dieser Arbeit sollte daher der aktuelle Kenntnisstand anhand von 71 Patienten mit Dissektionen der hirnversorgenden Arterien, welche im Zeitraum von 1997 bis 2005 in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena behandelt worden sind, aufgearbeitet und verglichen werden. Hierbei wurde besonderen Wert auf die Therapie der Patienten gelegt, um mögliche Korrelationen von Therapie und Verlauf zu ermitteln.

## 2.1. Definition und Einteilung

Dissektionen der hirnversorgenden Arterien ACI und AV liegen Einrisse der Arterienwand zugrunde, die ein intramurales Hämatom zur Folge haben. Dieses entsteht entweder durch einen Riss der Tunica intima mit sekundärer Einblutung oder durch Verletzung der Vasa vasorum des betroffenen Gefäßes. Als Folge findet sich häufig eine Stenose bzw. der komplette Verschluss der Arterie. Selten kommt es im weiteren Verlauf zur Bildung eines Aneurysma spurium. CAD sind häufiger an extrakraniellen als an den intrakraniellen Gefäßanteilen der AV und der ACI lokalisiert. Eine mögliche Erklärung hierfür gibt die größere Mobilität dieser Gefäßabschnitte (Fisher et al. 1978, Hart und Easton 1983, Schievink 2001, Sundt et al. 1986). Die ACI ist das am häufigsten betroffene Gefäß (Anson and Crowell 1991, Bogousslavsky et al. 1987, Bostrom und Liliequist 1967, Caplan 2000, Caplan et al. 2004, Ehrenfeld und Wylie 1976, Fisher et al. 1978, Friedman et al. 1980, Hart und Easton 1983, Mokri et al. 1988, O'Connell et al. 1985, Ojemann et al. 1972, Schievink 2001).

Kann kein adäquates Trauma als Grund der Dissektion in der Anamneseerhebung eruiert werden, so spricht man von spontanen Dissektionen der hirnversorgenden Gefäße (*spontaneous cervical artery dissections*; sCAD). Im Unterschied hierzu entstehen traumatische Dissektionen häufig durch schwere, oft stumpfe Verletzungen. Ischämische Hirninfarkte bedingt durch Dissektionen sind meist Folge lokaler Thrombosierung mit resultierender Embolie, seltener hämodynamischen Ursprungs (Benninger et al. 2004, Srinivasan et al. 1995, Droste et al. 2001).

## 2.2. Epidemiologie

In größeren Studien der USA und Europas wird die Inzidenz der CAD auf 1-3/100.000/Jahr geschätzt (Ducrocq et al. 1999, Giroud et al. 1994, Kühlenbaumer et al. 2004, Schievink et al. 1993, Schievink 2001). Nur rund 2 % aller ischämisch bedingten Infarkte werden durch CAD verursacht (Bassetti et al. 1996, Ducrocq et al. 1999, Giroud et al. 1993, Leys et al. 1995, Schievink et al. 1994). Andererseits sind CAD in 15-25 % Ursache aller Infarkte im Alter unter 50 Jahren (Ducrocq et al. 1999, Kühlenbaumer et al. 2004, Schievink 2001) und somit die zweithäufigste Ursache juveniler Infarkte. Spontane Dissektionen der hirnversorgenden Arterien sind in allen

Altersklassen möglich, treten jedoch gehäuft in der 5. Lebensdekade auf. Die ACI ist in 60-70 % betroffen, die AV in 25-30 % (Basetti et al. 2006, Dziewas et al. 2003). In über 25 % der Fälle mit traumatischer Dissektion sind zwei oder mehr Gefäße betroffen (Schievink et al. 1993). Ebenso erleiden Frauen häufiger als Männer multiple Dissektionen (Arnold et al. 2006). Männer jedoch sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Grau et al. 1999, Kuhlenbaumer et al. 2004). Im Jahresverlauf zeigt die Inzidenz zwei Gipfel auf, einen im Frühjahr und einen im Herbst.

## 2.3. Ätiologie

### 2.3.1. Risikofaktoren für spontane CAD

Häufige, allgemein bekannte vaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Nikotin, orale Kontrazeption, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie sind keine typischen Risikofaktoren für sCAD (Barbour et al. 1994, Grau et al. 1999, Guillon et al. 2003, Rubinstein et al. 2005, Vila et al. 2003). Zwar wurde Arteriosklerose im Bezug auf sCAD wenig betrachtet, doch scheint auch hier eine Beziehung unwahrscheinlich. Patienten mit sCAD sind zum großen Teil jünger als 45 Jahre, während die Arteriosklerose erst mit dem Alter kontinuierlich zunimmt. Bis heute bleibt die eigentliche Pathogenese unklar. Es wird ein genetischer Strukturdefekt im Bindegewebe der Patienten vermutet, welcher jedoch keiner der bisher bekannten genetischen Veränderungen zugeordnet werden kann (Brandt et al. 1998 und 2001, Hausser et al. 2004, Schievink et al. 1998). Untersuchungen konnten z.B. nicht bestätigen, dass Mutationen der Gene: *COL3A1*, *COL5A1*, *COL5A2*, *COL8A2* und *ELN*, die für Kollagene bzw. Elastin kodieren, eine entscheidende Rolle für die Entstehung von sCAD spielen (Grond-Ginsbach et al. 1999, 2000, 2002, 2004, Kuhlenbaumer et al. 2004, Rubinstein et al. 2005, van den Berg et al. 1998, von Pein et al. 2002). Bestätigt wurden aber Veränderungen am Chromosom 15q24 sowie 10q26 und der Veränderung *E469K* des *ICAM-1* Gens (Longoni et al. 2006, Pezzini et al. 2006). Gesichert ist, dass es Faktoren gibt, die ein erhöhtes Risiko für sCAD darstellen, bzw. gehäuft im Zusammenhang mit sCAD auftreten. Man kann diese in genetische oder angeborene Dispositionen und Umweltfaktoren einteilen.

Bei einigen genetischen Erkrankungen wie: Ehlers-Danlos-Syndrom (hpts. Typ IV), fibromuskuläre Dysplasie, Osteogenesis imperfecta Typ I, Marfan-Syndrom und

autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung ist ein erhöhtes Risiko für Dissektionen der Aorta als auch der AV und der ACI bekannt (Mayer et al. 1996, Mokri et al. 1986 und 1988, O'Connell et al. 1985, Schievink et al. 1994). Sie werden in ca. 1-5 % als Ursache von sCAD gefunden (Schievink et al. 1998). Da in diesen Fällen in bis zu 5 % ebenso Familienangehörige mit spontanen Dissektionen der Aorta und ihrer Hauptäste gefunden wurden, wird hier von einem Zelldefekt in der Neuralleiste ausgegangen (Schievink et al. 1995). Weiterhin sind diese Patienten sehr jung und eine Dissektion betrifft häufig das gleiche Gefäß (AV oder ACI) innerhalb einer Familie (Martin et al. 2006).

Weiterhin wurde ein Zusammenhang zwischen sCAD und verschiedenen Gefäßanomalien gefunden. Erweiterte Durchmesser der zerebralen Gefäße verursacht durch Endotheldysfunktion mit eingeschränkter Elastizität, ein erweiterter Durchmesser des Aortenbogens (>34 mm), sowie die Anzahl der erweiterten Gefäße werden als Risikofaktoren angesehen (Barbour et al. 1994, Calvet et al. 2004, Guillon et al. 2000, Lucas et al. 2004, Tzourio et al. 1997). Auch der Ursprung der linken AV aus dem Aortenbogen anstatt aus der A. subclavia geht mit einem erhöhten Risiko für eine Dissektion der AV (AVD) einher, was wahrscheinlich durch den längeren Verlauf der Arterie durch die Foramina vertebralia bedingt ist (Dudich et al. 2005).

Patienten mit einem erhöhten Homocysteinspiegel (Normwert: <12 µmol/l) weisen ein leicht erhöhtes Risiko für sCAD auf (Caso und Gallai 2003, Pezzini et al. 2002, Konrad et al. 2004). Vermutungen, dass die Blutspiegel von Alpha-1-Antitrypsin und Alpha-2-Makroglobulin bzw. der Alpha-1-Antitrypsin Genotyp in der Ätiologie eine entscheidende Rolle spielen, konnten nicht bestätigt werden (Konrad et al. 2005, Vila et al. 2003, Grond-Ginsbach et al. 2000). Auch Migräne konnte häufiger bei Patienten mit sCAD, als bei Patienten mit nicht dissektionsbedingtem ischämischem Insult gefunden werden, und gilt somit als eigenständiger Risikofaktor (d'Anglejan-Chatillon et al. 1989, Tzourio et al. 1997, Pezzini et al. 2005).

Es existieren nur wenigen Studien, in welchen Umweltfaktoren als Ursache für sCAD untersucht wurden. Dabei stellte sich ein Zusammenhang zwischen sCAD und Infektionen dar, wobei sCAD gehäuft nach Erkältungen auftreten. Dies könnte die Erklärung der Gipfel der Inzidenz im Frühjahr und Herbst sein. Allerdings können Dissektionen im Rahmen einer Infektion auch durch die mechanische Belastung

(Husten, Niesen) am Gefäß bedingt sein. Somit stellen akute Infekte nur einen schwachen Faktor dar (Grau et al. 1999, Guillon et al. 2003).

Eine andere Hypothese geht von einer zugrunde liegenden Autoimmunerkrankung aus, die mit einer allgemein gesteigerten Immunaktivität einhergeht, und zur Induktion proteolytischer Prozesse an den Gefäßwänden führt (Pezzini et al. 2006). In dieser Studie wurde ein gehäuftes Auftreten (31,0%) einer Autoimmunthyreoditis (erhöhte Schilddrüsenautoimmunantikörper) bei Patienten mit CAD im Vergleich zu Patienten mit ischämischem Insult anderer Genese (6,9%) festgestellt.

Bagateltraumen sind andere Umweltfaktoren, denen gehäuft sCAD folgen. Die AV ist in diesem Zusammenhang häufiger betroffen als die ACI. Zu nennen sind hier: Rotation/Überstreckung des Halses, schweres Heben, Husten, Niesen, Reanimation und Narkosen (Schievink 2001, Touze et al 2003). Besonders die Kumulation solcher Faktoren kann eine Dissektion begünstigen (Dittrich et al. 2007).

#### 2.3.2. Ursachen für traumatische CAD

Ein adäquates Trauma, wie beispielsweise Auffahrunfälle mit dem Auto bzw. dem Motorrad sind nur bei einer Minderheit der Patienten (<10 %, Haldemann et al. 1999) zu finden. Als eigenständiger Risikofaktor zählt die chiropraktische Manipulation der Halswirbelsäule, insbesondere für Dissektionen der AV (Rothwell et al. 2001, Smith et al. 2003). Jedoch fehlen in diesem Zusammenhang prospektive Untersuchungen mit größeren Fallzahlen, die bestätigen, dass die Dissektionen erst nach der chiropraktischen Manipulation stattgefunden haben (Kuhlenbaumer et al. 2004, Haneline et al. 2003). Auch gezielte fokale Traumen im Bereich des anterolateralen Teiles des Halses können eine Dissektion verursachen. Solche Traumata werden oft bei sportlichen Aktivitäten wie z. B. Fußballspielen oder Reitunfällen beobachtet.

#### 2.4. Klinik

Die klinischen Manifestationen der sCAD können sehr vielfältig sein. Während bei einigen Patienten nur lokale Symptome, wie unilaterale Hals-/Nackenschmerzen und Kopfschmerzen auftreten, erleiden andere eine transitorische ischämische Attacke (TIA) oder einen Schlaganfall. Meistens findet man zwei oder mehr Symptome, die isoliert oder gemeinsam auftreten können. Kopfschmerzen sind das häufigste Symptom (Biousse et al. 1991, Evans und Mokri 2002, Silberstein et al. 1998).

Generell gilt, dass der Schmerz keinen spezifischen Charakter hat. Er wird üblicherweise als moderat bis schwer, mit plötzlichem Beginn beschrieben. Die Art ist häufig dumpf oder drückend, manchmal auch bohrend, und kann möglicherweise mit Migräne, Cluster-Kopfschmerz oder Spannungskopfschmerz verwechselt werden (Biousse et al. 1994, Evans und Mokri 2002, Frigero et al. 2003, Silbert et al. 1995). In bis zu 80 % treten Warnsymptome Minuten, aber auch bis zu Wochen vor dem Beginn eines ischämischen Ereignisses auf (Dziewas et al. 2003, Waldvogel et al. 1998). Die Infarkte zeigen hauptsächlich ein embolisches Muster, seltener sind sie hämodynamisch bedingt (Benninger et al. 2004).

#### 2.4.1. Klinik bei Dissektion der ACI

Initialsymptome bei Dissektion der ACI (A. carotis interna-Dissektion, ACID) sind typischerweise ipsilaterale Schmerzen der Vorderseite des Halses und des Gesichts (Biousse et al. 1994, Kuhlenbaumer et al. 2004, Silbert et al. 1995). Der Kopfschmerz ist meist retroorbital, frontal oder frontotemporal lokalisiert und tritt bei ca. zwei Drittel aller Patienten mit AICD auf (Schievink 2001). Bei etwa einem Drittel aller Patienten findet sich ein ipsilaterales Horner-Syndrom (Baumgartner et al. 2001, Fisher et al. 1978, Hart und Easton 1983, Mokri et al. 1979). Da besonders ein partielles Horner-Syndrom leicht übersehen wird, ist die Häufigkeit wahrscheinlich noch größer (Baumgartner et al. 2001, Dziewas et al. 2003). Es entsteht aufgrund einer direkten Schädigung des Plexus caroticus. Hierdurch werden vermutlich auch die schweren retroorbitalen Schmerzen verursacht, welche einen Cluster-Kopfschmerz imitieren können (Adkins et al. 2004, Baumgartner et al. 2004, Frigero et al. 2003, Mainardi et al. 2002, Mokri et al. 1996). Hingegen bleibt die Schweißsekretion meist unbeeinträchtigt, da die Fasern für die Innervation der Schweißdrüsen entlang der A. carotis externa verlaufen (Caplan et al. 2004).

Ipsilaterale Hirnnervensymptome wurden bei 5-20 % der Patienten beschrieben (Mokri et al. 1996). Die unteren Hirnnerven (HN) [IX-XII] sind besonders häufig betroffen, hauptsächlich der Nervus hypoglossus [XII]. Auch Kombinationen von Nervenlähmungen kommen vor. Weiterhin können die HN V, VII, VIII betroffen sein (Baumgartner et al. 2001, Dziewas et al. 2003). Pulsatiler Tinnitus wird von etwa einem Viertel aller Patienten berichtet (Fisher et al. 1978, Hart und Easton 1983, Waldvogel et al. 1998). Ischämische Manifestationen (TIA, ischämischer Infarkt, retinale Ischämie; Biousse et al. 1998) treten bei 50-95 % der Patienten mit ACID auf



und zeigen keinen Unterschied zu Infarkten, die durch Arteriosklerose bedingt sind (Baumgartner et al. 2004, Dziewas et al. 2003). TIAs kommen bei ACID häufiger vor als bei Dissektionen der AV und betreffen das ipsilaterale Auge (Amaurosis fugax) und die ipsilaterale Hemisphäre (Caplan und Biousse et al. 2004, Fisher et al. 1978, Ojemann et al. 1972, Schievink 2001). Die TIAs sowie die Infarkte betreffen hauptsächlich das Gebiet der A. cerebri media (ACM), wobei die Versorgungsgebiete der A. cerebri anterior (ACA) und A. cerebri posterior (ACP) in bis zu 6 % mit einbezogen sind (Benninger et al. 2004). Die größte Gefahr, einen Infarkt zu erleiden, besteht im ersten Monat nach einer Dissektion, wobei die meisten Infarkte in der ersten Woche nach Symptombeginn auftreten (Adkins et al. 2004, Biousse et al. 1995, Steinke et al. 1994). In den Studien von Srinivasan et al. (1995) und Olivera et al. (2001) wurde das Auftreten von Mikroembolien (*High-intensity transient signals*, HITS) nach Dissektionen mittels transkanialer Dopplersonographie untersucht. Das Auftreten von HITS konnte nur innerhalb der ersten Woche nach der Dissektion beobachtet werden. Dies bestätigt ein erhöhtes Infarktrisiko in der ersten Woche nach Dissektion.

#### 2.4.2. Klinik bei Dissektion der AV (A. vertebralis-Dissektion, AVD)

Ähnlich wie bei ACID sind auch bei AVD Kopfschmerzen zumeist das erste Symptom. Diese nehmen ihren Ursprung oft im Nacken und können über occipital bis frontal ziehen. In den meisten Fällen sind sie auf die Seite der Dissektion lateralisiert, können aber auch den ganzen Kopf einbeziehen (Dziewas et al. 2003, Caplan und Biousse 2004, Schievink 2001). Die Dauer vom Beginn der Schmerzen bis zum Auftreten anderer Symptome kann Stunden, Tage und selten auch bis zu Wochen betragen. TIAs sind bei AVD weniger oft zu finden und manifestieren sich als: Dysarthrie, Schwindel, Doppelbilder, Fallneigung, Kraftminderung oder Bewusstseinsstörungen (Hart und Easton 1983, Caplan et al. 1985). In über 90 % der AVD kommt es zu ischämischen Infarkten, welche auch hier hauptsächlich embolischer Genese sind. Bei Dissektionen der extrakraniellen AV ist am häufigsten das Versorgungsgebiet der A. cerebelli inferior posterior (*posterior inferior cerebellar artery*, PICA) betroffen. Es kommt zu Ischämien im Kleinhirn und Hirnstamm. Im Hirnstamm ist typischerweise die dorsolaterale Medulla oblongata betroffen, was sich klinisch durch ein Wallenberg-Syndrom (ipsilateral: Schädigung der Hirnnerven V, IX, X, Horner-Syndrom, Nystagmus, Hemiataxie – kontralateral: dissoziierte

Empfindungsstörung, Hypalgesie, Thermhypästhesie außer Gesicht) bemerkbar macht. Gelangen Thromben in die ACP, die A. basilaris oder in die A. cerebelli superior und führen dort zu Stenosen oder Verschlüssen, so zeigen sich auch hier Symptome des vertebrobasilaren Stromgebiets wie Drehschwindel, Kopfschmerzen, Augenmuskellähmungen mit Doppelbildern, Gesichtsfeldstörungen, Nystagmus, Ataxie, Paresen und Sensibilitätsstörungen, Vigilanzstörungen, Dysarthrie, Dysphagie und Amnesie (Caplan und Biousse, Delank und Gehlen 2004). Ein Verschluss der A. labyrinthi kann zur ipsilateralen Taubheit führen (Nagahata et al. 1997). Berichtet wurde ebenfalls über ein „Locked-in Syndrom“, verursacht durch eine AVD (Chisholm und Gillet 2005). Selten kann eine AVD auch einen Verschluss/Stenose der A. spinalis anterior oder der A. spinalis posterior verursachen und zu radikulären Beschwerden, Lähmungen, Sensibilitätsstörungen bis hin zu Atemlähmungen führen (Lanczik et al. 2006, Delank und Gehlen 2004). Dissektionen der intrakraniellen Abschnitte der AV sind weitaus seltener, können aber neben ischämischen Infarkten auch zur Subarachnoidalblutung (SAB) führen (Caplan 1996, Caplan et al. 1988, Hart und Easton 1983, Yonas et al. 1977).

## 2.5. Diagnostik

Lange Zeit war die Digitale Subtraktions-Angiographie (DSA) der Goldstandard für die Diagnose von CAD. Erst in den neunziger Jahren verdrängten Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanztomographie (MRA) die DSA als Methode der Wahl (Oelerich et al. 1999). Der größte Vorteil besteht in der nicht-invasiven Möglichkeit einer direkten Darstellung des Wandhämatoms als Nachweis einer CAD. (Hart und Easton 1983, Hennerici et al. 1989, Kasner et al. 1997, Leclerc et al. 1998, Schievink 2001, Sturzenegger 1996, Touboul et al. 1988). Trotzdem bleibt die DSA in Zweifelsfällen zum Ausschluss/Nachweis von fibromuskulärer Dysplasie oder von Pseudoaneurysmata die Methode der Wahl (Kuhlenbaumer et al. 2004).

Ein typisches Zeichen bei Dissektion der ACI ist eine unregelmäßig geformte Stenose, die meist zwei bis drei Zentimeter oberhalb der Bifurkation der ACI beginnt. Die Ausdehnung der Stenose variiert, endet jedoch zumeist noch vor Eintritt des Gefäßes in die Petrosusregion. Dissektionen, die zur aneurysmatischen Dehnung des Gefäßes führen, betreffen hauptsächlich den distalen, subkranialen Anteil des

Gefäßes und kommen in über einem Drittel der intrakraniellen sCAD vor (Fisher et al. 1978, Hart und Easton 1983, Mokri et al. 1979, Schievink 2001).

Im Falle einer Dissektion der AV ist der distale, extrakranielle Abschnitt in Höhe der Halswirbelkörper (HWK) 1-2, entsprechend dem V3-Segment, die häufigste Lokalisation einer Dissektion. Auch hier kommt es zur Stenose bzw. zum Verschluss des Gefäßes. Die Zeichen geben hier jedoch weniger spezifisch einen Hinweis auf Dissektion (Anson und Crowell 1991, Caplan 1996, Caplan et al. 1988, Hart und Easton 1983, Schievink 2001, Schievink et al. 1994).

Im folgendem sollen verschiedene diagnostische Möglichkeiten kurz charakterisiert werden.

#### 2.5.1. Digitale Subtraktions-Angiographie (DSA)

Zuverlässige Zeichen, welche in der Angiographie auf eine Dissektion hinweisen, sind: Lumeneinengung, spitz zulaufende Stenose, Doppellumen und Aneurysmata (Friedman und Drake 1984, Mokri et al. 1988, Shimoji et al. 1984, Yoshimoto und Wakai 1997). Weiterhin kann in manchen Fällen ein Riss der Intima oder ein totaler Verschluss des Gefäßes mit proximaler Dehnung oder Kontrastmittelretention beobachtet werden, was noch spezifischer auf eine Dissektion hinweist (Berger und Wilson 1984, Hosoya et al. 1999, Kunze und Schiefer 1971, Okuchi et al. 1990, Pozzati et al. 1991, Shimoji et al. 1984, Yamaura et al. 1990, Yonas et al. 1977).

#### 2.5.2. Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanztomographie (MRA)

Die Diagnose einer CAD gelingt anhand dieser Methode am häufigsten durch die Darstellung des intramuralen Hämatoms, welches 2-3 Tage nach Dissektion bis zu ca. 2 Monaten nachweisbar ist. Am besten zur Darstellung eignen sich T1-gewichtete, fettsupprimierte Sequenzen. In den ersten Tagen stellt das Hämatom sich als isointenses, später dann als hyperintenses Signal dar. Im Querschnitt zeigt sich ein hyperintenses, sichelförmiges Signal in der Gefäßwand. Hat die Dissektion jedoch zu einem Doppellumen mit Blutfluss geführt, so lässt sich kein Hämatom darstellen (Gomori et al. 1985, Hosoya et al. 1999, Iwama et al. 1990, Kasner et al. 1997, Kitanaka et al. 1994, Mascalchi et al. 1997, Quint und Spickler 1990). Seltener gelingt es, direkt den Intimariss in der T2-Wichtung oder ein Doppellumen in der *3-dimensional spoiled gradient-recalled acquisition* (3-D SPGR) nach Kontrastmittelinjektion darzustellen (Hosoya et al. 1999, Kuhlenbaumer et al. 2004,

Schievink 2001). Inzwischen hat sich herausgestellt, dass die MRT für die Diagnose einer CAD besser geeignet ist als die MRA (Hosoya et al. 1999, Masalchi et al. 1997, Shah et al. 2004). Ebenso wird eine gute Verlaufkontrolle der Dynamik einer Dissektion in der frühen Phase ermöglicht (Bachmann et al. 2007).

### 2.5.3. Ultraschall

Die Dopplersonographie in Verbindung mit der transkraniellen Duplexsonographie stellt meist die initiale Diagnostik bei Verdacht auf eine CAD dar. Obwohl nur in wenigen Fällen die Dissektionsmembran oder das intramurale Hämatom selbst dargestellt werden kann, gibt dieses Verfahren durch indirekte Zeichen (typisches Flussprofil) in über 90 % recht zuverlässige Hinweise auf eine Dissektion. Auch im Verlauf stellt sich der Ultraschall als sehr nützlich dar, wenn es z. B. um die Beurteilung einer Rekanalisation des Gefäßes geht (Adkins et al. 2004, Alecu et al. 2007). Zum einen ist es eine nicht-invasive diagnostische Methode und zum anderen praktisch überall verfügbar (Hennerici et al. 1989, Kuhlenbaumer et al. 2004, Mullges et al. 1992). Ein Nachteil ist die schlechte Beurteilungsmöglichkeit der intrakraniellen Gefäßabschnitte, besonders im hinteren Stromgebiet. Somit ist zur Bestätigung der Diagnose einer Dissektion immer ein MRT/MRA bzw. eine Angiographie indiziert (Masalchi et al. 1997).

Typische Zeichen im Doppler sind: ein hochamplitudiges Stenosesignal mit deutlich reduzierten systolischen Frequenzen poststenotisch, bidirektionale Flussrichtung im Stenosegebiet als Hinweis auf eine spitz zulaufende Stenose, sowie Flussminderung im Vergleich zur Gegenseite (Hennerici et al. 1989, Touboul et al. 1988). Im Duplex geben ein erhöhter Gefäßdurchmesser, Pulsatilitätsminderung, abnormes intravasales Echo, sowie Flussminderung Hinweise auf eine stattgefundene Dissektion des Gefäßes (Baumgartner et al. 2001, Guillon et al 1998).

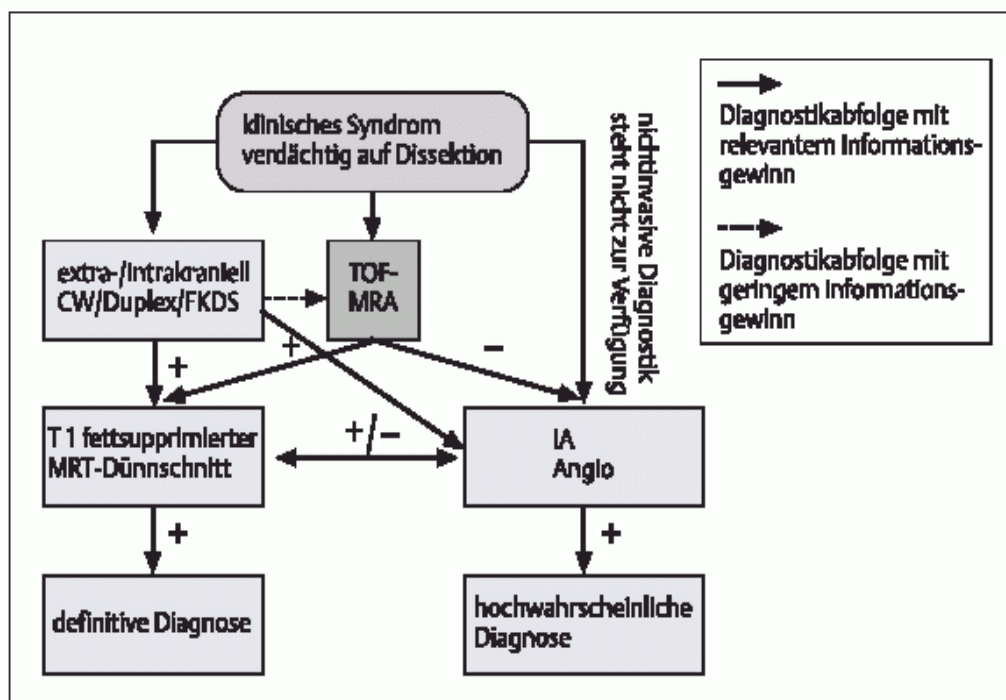
### 2.5.4. Spiral-Computertomographie (Spiral-CT)

Die Spiral-CT ist in der Lage hochaufgelöste Bilder der Gefäße und deren Wände zu liefern. Zudem stellt sie eine minimal-invasive diagnostische Methode dar. Trotzdem dient diese Untersuchung nicht als Mittel der Wahl zur Diagnose einer Dissektion der hirnversorgenden Arterien. Grund dafür sind die Knochenartefakte, welche besonders in der hinteren Schädelgrube den sicheren Ausschluss bzw. Beweis einer

Dissektion erschweren oder sogar verhindern (Hosoya et al. 1999, Schievink et al. 2001).

In Abbildung 1 ist die empfohlene Vorgehensweise gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie dargestellt (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 3. 2005).

**Abb. 1. :** Diagnostik-Algorithmus Dissektionen hirnversorgender Arterien



H. C. Diener u. a., Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie  
(ISBN 3-13-132413-9) © 2005 Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

## 2.6. Therapie

Obwohl hochwertige Studien zur Akuttherapie und zur Sekundärprophylaxe von sCAD nicht existieren, entstanden aus der klinischen Erfahrung heraus in Deutschland relativ einheitliche Richtlinien der Behandlung. Grundlage hierfür ist die Annahme, dass der größte Teil der dissektionsverursachten Infarkte mikroembolischer Genese ist (Benninger et al. 2004, Kühlenbaumer et al. 2004, Schievink 2001).

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfehlen:

*„Grundsätzlich sollte die dissektionsinduzierte zerebrale Ischämie wie jede andere zerebrale Ischämie behandelt werden. Somit bestehen die Möglichkeiten einer rekanalisierenden medikamentösen (Thrombolyse) oder interventionellen Therapie, der Stroke-Unit-Behandlung sowie der antithrombotischen Therapie. Wurde früher die arterielle Dissektion als mögliche Kontraindikation einer Thrombolyse aufgrund der Verstärkung eines Wandhämatoms angesehen, konnte zumindest bei Karotidissektionen gezeigt werden, dass die intravenöse Lyse in Serien kleiner Fallzahlen sicher und ohne Verstärkung der Wandveränderungen durchgeführt werden konnte (Rudolf et al. 1999, Arnold et al. 2002). Ebenso ist es möglich, ein disseziertes Gefäß mit einem Mikrokatheter zu passieren und distale thromboembolische Verschlüsse von hirnversorgenden Arterien lokal intraarteriell zu lysieren. Ob thrombolytische Therapien auch bei Dissektionen im vertebrobasilären Gefäßterritorium mit der gleichen Sicherheit angewendet werden können, muss offen bleiben. Ebenso kann aktuell nicht die Frage nach der Effektivität einer thrombolytischen Therapie bei dissektionsinduzierten zerebralen Ischämien beantwortet werden.*

*Kontrollierte Studien zur Operation oder Stentversorgung eines durch akute Dissektion verschlossenen Gefäßes liegen nicht vor, so dass hier keine Empfehlung ausgesprochen werden kann. Bezüglich des Einsatzes endovaskulärer Techniken in der Akutphase existieren lediglich Einzelfallberichte, die die technische Durchführbarkeit derartiger Interventionen ohne schwerwiegende Komplikationen belegen (Malek et al. 2000, Lylyk et al. 2001). Da keine Daten mit einem hohen "Evidenz"-niveau vorliegen, sollte die Indikation auf unter konservativer Therapie rezidivierend symptomatische Patienten oder Fälle mit erheblicher hämodynamischer*

*Beeinträchtigung – etwa bei multiplen Dissektionen – beschränkt werden.“ (Leitlinien der DGN 2005).*

Ist die Diagnose einer CAD gestellt, bzw. besteht ein dringender Verdacht auf eine CAD, empfiehlt die DGN folgendes zur Sekundärprophylaxe:

*„Der Empirie folgend wird empfohlen, einen Patienten mit einer Dissektion so früh, wie es die Ausdehnung bzw. die Art der zerebralen Ischämie zulässt, zu antikoagulieren. Hierbei sollte mit einer gut steuerbaren Gabe von i.v. Heparin begonnen werden, bis die partielle Thromboplastinzeit (PTT) auf das 2-3fache des Ausgangswertes verlängert ist. Kontraindikationen der Heparintherapie sind: eine hämorrhagische Transformation eines Infarkts, ein intrakranielles Aneurysma und die intrakranielle Dissektion hirnversorgender Arterien, da hier aufgrund einer schwächeren/dünnere Schichtdicke der Tunica Media, sowie dem Fehlen der Tunica elastica externa die Gefahr einer Subarachnoidalblutung (SAB) steigt. Deshalb sollte bei Verdacht auf eine intrakranielle CAD eine Lumbalpunktion zum Ausschluss einer Blutung durchgeführt werden.*

*Alternativ ist die Verwendung niedermolekularer Heparine in körpergewichtsadaptierter Dosis subkutan als gleichwertig zu betrachten. Eine Effektivitätskontrolle erfolgt über den Anti-Faktor-Xa-Spiegel in üblicher Weise. Bei längerfristiger Antikoagulation mit diesen Substanzen ist die wiederholte Bestimmung dieses Spiegels zu empfehlen, da eine Kumulation der verwendeten Substanz auftreten kann. Im Falle einer autoimmunologisch vermittelten Thrombozytopenie (Heparin induzierte Thrombozytopenie, HIT Typ II) unter unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin ist die Antikoagulation entweder mit dem Heparinoid Danaparoid-Na (Orgavan) oder mit dem rekombinanten Hirudin-Präparat Lepivudin (Refludan) fortzuführen oder nach Normalisierung der Thrombozytenwerte auf eine orale Antikoagulation umzustellen. Im letzteren Fall sollte aufgrund der Gefahr der Markumarnekrose mit niedrigen Dosen Phenprocoumon (max 6 mg pro Tag) oder Warfarin (max 7,5 mg pro Tag) begonnen werden. In der Regel sollte nach Konsolidierung des Infarktes die Heparintherapie auf eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon oder Warfarin umgesetzt werden, bis eine "International Normalized Ratio" (INR) von 2-3 erreicht ist. Dies sollte zumindest über einen Zeitraum von 3 Monaten fortgeführt werden und dann in Abhängigkeit vom lokalen Gefäßbefund bzw. vom neuen Auftreten zerebral ischämischer Symptome beendet werden (siehe Abbildung 2; Schievink 2001, Brandt und Caplan 2001). Persistiert der*

*Gefäßverschluss, sollte die Antikoagulation auf 6 Monate verlängert werden, im Falle von persistierenden Gefäßwandunregelmäßigkeiten oder Lumeneinengungen ist eine Umsetzung auf Thrombozytenfunktionshemmer gerechtfertigt. Jenseits von 6 Monaten ist die Fortführung der Antikoagulation oder die Indikationsstellung eines invasiven Vorgehens nur gerechtfertigt, wenn im Individualfall rezidivierende ischämische Symptome oder ein raumforderndes Pseudoaneurysma zu einer Ausweitung der Therapie zwingen. Präsentiert sich ein Patient ohne ischämische Symptome, ist gleichermaßen zu verfahren.“ (Leitlinien der DGN 2005).*

In Fällen mit fortbestehender Symptomatik, aber auch bei Entstehung von Pseudoaneurysmata kommt die endovaskuläre Therapie zur Anwendung. Sie besteht aus der Angioplastie mit Dilatation und Stenting. Pseudoaneurysmata können mit Spiral-Embolisation („Coiling“) behandelt werden. Die meisten Dissektionen heilen jedoch spontan aus. Das Risiko für ein Pseudoaneurysma ist klein (ca. 4-5%), und das Rupturrisiko ist gering (Kuhlenbaumer et al. 2004, Muller et al. 2000, Schievink et al. 1994). Aus diesem Grund besteht nur selten eine Indikation für die endovaskuläre Therapie (Djouhri et al. 2000, Schievink 2000. Schievink et al. 1994, Touze et al. 2000).

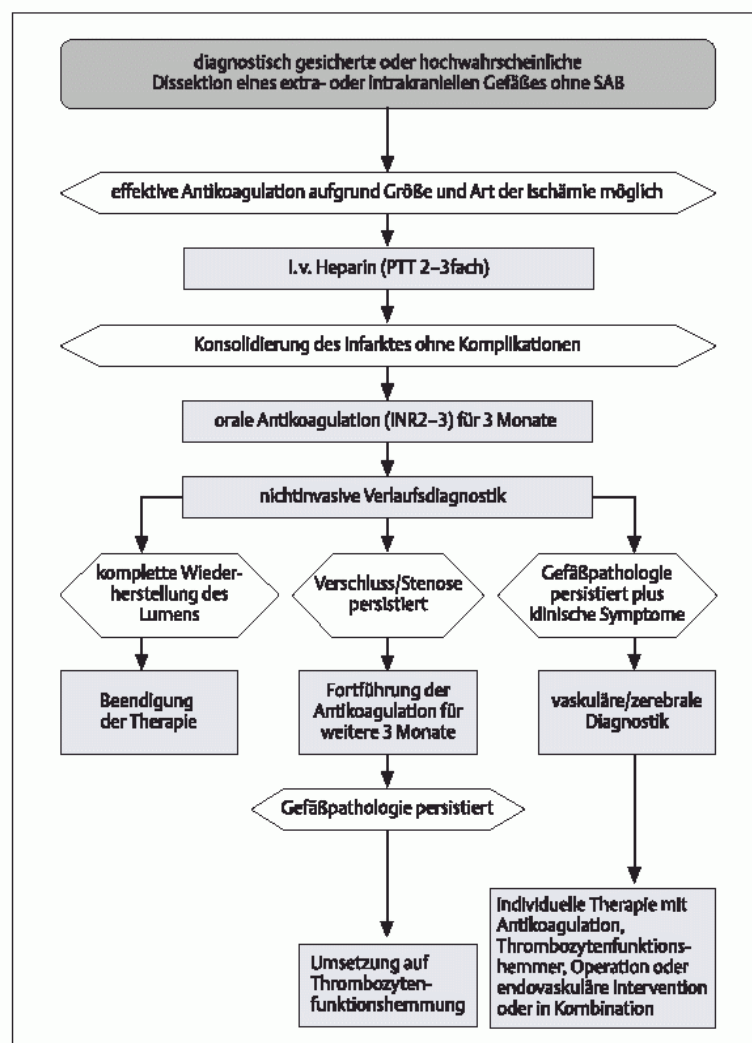
Die chirurgische Therapiemöglichkeit besteht in der Ligatur des betroffenen Gefäßes, kombiniert mit in situ extrakraniell (zervikal)-intrakranialem Venen-Bypass (V.saphena), (Schievink et al.1994). *„Zusammenfassend ist aber noch einmal festzuhalten, dass solche Maßnahmen technisch möglich sind und auch in Einzelfällen eine sinnvolle Therapie für den Patienten darstellen. Es handelt sich hierbei aber keinesfalls um standardisierte Vorgehensweisen, so dass in jedem Fall von einem sog. Heilversuch auszugehen ist. Des Weiteren sollten sowohl die gefäßchirurgischen als auch die endovaskulären Eingriffe spezialisierten Zentren vorbehalten sein, die über eine entsprechende Expertise in diesem Bereich verfügen.“ (Leitlinien der DGN 2005).*

Schon seit geraumer Zeit werden kontroverse Diskussionen über die Notwendigkeit der oralen Antikoagulation versus der initialen Sekundärprophylaxe mit Thrombozytenaggregationshemmern geführt. Als Argument gegen die orale Antikoagulation wird eine Hämatomvergrößerung mit der Gefahr des Gefäßverschlusses angeführt (Beletzky et al 2003, Lyrer 2005, Lyrer und Engelter 2003). Dies scheint jedoch ein eher theoretisches Risiko zu sein, das in der Praxis



wenig relevant ist (Derex et al. 2000, Mokri et al. 1986, Schievink 2000). Weiterhin kann auch hier keine sichere Protektion vor einem Infarkt garantiert werden (Gubitz et al. 2004, Lyrer 2005). Allerdings gibt es keine größeren kontrollierten Studien, die einen eindeutigen Vorteil/Nachteil der jeweiligen Therapie belegen (Lyrer und Engelter 2003, Sturzenegger 1995). Ebenfalls umstritten ist die Antikoagulation bei intrakraniellen Dissektionen, wenn ein Aneurysma sowie eine SAB ausgeschlossen sind (Leys und Debette 2007). Zusammenfassend ist in Abbildung 2 der Algorithmus zur Sekundärprophylaxe bei Dissektionen hirnversorgender Arterien dargestellt.

**Abb. 2:** Algorithmus Sekundärprophylaxe Dissektionen hirnversorgender Arterien



H. C. Diener u. a., Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie  
(ISBN 3-13-132413-9) © 2005 Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

## 2.7. Prognose

Die Prognose bei CAD ist insgesamt sehr gut. Kommt es zu einem ischämischen Infarkt, so ist die Prognose abhängig von der Schwere und der Ausdehnung des Infarkts, der Anzahl der vorhandenen Kollateralen, sowie der Anzahl der dissezierten Gefäße. Ebenso weist ein niedriger initialer Punktwert der *National Institute of Health Stroke scale* (NIHSS) auf ein gutes neurologisches *Outcome* hin, während ein hoher NIHSS Punktwert eine schlechte Prognose anzeigt (Arnold et al. 2006). Die Mortalität ist kleiner als 5 % und etwa zwei Drittel der Patienten erreichen ein gutes funktionelles Ergebnis (Schievink 2001, Schievink et al. 1996).

Dissektionsbedingte Gefäßveränderungen zeigen in den ersten Tagen bis Wochen eine große Dynamik. Der radiologische Befund kann sich im Wechsel sowohl verbessern als auch verschlechtern. Über 90 % der Stenosen und ca. zwei Drittel der Gefäßverschlüsse rekanalisieren spontan (Leys et al. 1995, Sturzenegger et al. 1995). Jedoch hat ein persistierender Verschluss bzw. die Rekanalisation des Gefäßes keinen relevanten Einfluss auf das Outcome der Patienten (Caso et al. 2004, Kremer et al. 2003). Das Risiko einer erneuten Dissektion beträgt im ersten Monat über 2 % und sinkt dann auf ca. 1 %/Jahr ab (Schievink et al. 1994). Ein erhöhtes Risiko besteht jedoch für mindestens 10 Jahre oder länger (Schievink et al. 1996 und 1998) und steigt bei Patienten mit hereditären Bindegewebserkrankungen (Bassetti et al. 1996, de Bray et al. 2007, Leys et al. 1997, Martin et al. 2006, Schievink et al. 1996). Eine erneute Dissektion des gleichen Gefäßes ist selten (Schievink et al. 1994). Obwohl dissektionsbedingte Aneurysmata häufig persistieren, ist das Risiko klinischer Komplikationen sehr gering (Touze et al. 2001).

### 3. Ziele der Arbeit

Zielstellung dieser Arbeit war es, Patienten mit einer/mehreren akuten Dissektion(en) der hirnversorgenden Arterien zu untersuchen. Besonderes Interesse galt dabei der Diagnostik und den Verläufen in Abhängigkeit von den Therapieregimes.

Folgende Fragestellungen sollten in dieser Untersuchung beantwortet werden:

- Wie hoch war die Inzidenz der Patienten mit Dissektionen der hirnversorgenden Arterien in der Universitätsklinik Jena im Zeitraum von 1997 – 2005?
- Welche Faktoren stellen ein Risiko für diese Erkrankung dar (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen – besonders vaskuläre Risikofaktoren)?
- Ist die Dissektion spontaner oder traumatischer Genese?
- Wurde durch die Dissektion ein Schlaganfall verursacht?
- Was waren die ersten Symptome einer Dissektion?
- Wie stellte sich die Klinik der Patienten dar und wie veränderte sie sich im Verlauf?
- Waren die Symptome reversibel?
- Welche Faktoren beeinflussen das *Outcome* dieser Patienten?
- Mit welcher Methode und zu welchem Zeitpunkt konnte die Diagnose gestellt werden?
- Wie veränderte sich der Gefäßbefund?
- Mit welcher Latenz wurde mit der Therapie (i.d.R. Heparinisierung) begonnen und wie schnell war diese wirksam?
- Hat der Zeitpunkt des Therapiebeginns Einfluss auf das *Outcome* der Patienten, und wenn dies der Fall ist:
- Wie kann man die Zeit bis zur Wirksamkeit verkürzen?
- Welche Langzeitfolgen hat die Dissektion verursacht? Wie ist die Prognose dieser Patienten?

## 4. Methodik

### 4.1. Patienten

In dieser Arbeit wurden alle Patienten, die im Zeitraum von 01/1997 bis 12/2005 in der Klinik für Neurologie an der Universitätsklinik Jena aufgrund einer akuten Dissektion der hirnversorgenden Arterien stationär behandelt worden sind, untersucht.

Es wurden 71 Patienten (46 Männer und 25 Frauen) im Alter von 24 Jahren bis 78 Jahren (MW: 47 Jahre) mit einer Dissektion der AV, der ACI oder Dissektionen von mehr als einem Gefäß retrospektiv betrachtet, unabhängig davon, ob diese spontan oder traumatischer Genese war.

Einschlusskriterien waren die primäre stationäre Behandlung in der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Jena bzw. die Zuverlegung in die Klinik innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn. Weiterhin musste die Diagnose einer Dissektion gesichert sein, entweder durch MRT/MRA (n=66) oder durch eine Angiographie (n=5).

Ausgeschlossen wurden Patienten, welche erst sekundär nach einem Zeitintervall von mehr als 24 Stunden nach Jena verlegt wurden. Patienten, die nur ambulant zu einer Kontrolluntersuchung bei früher stattgehabter Dissektion der hirnversorgenden Gefäße oder nur zur Diagnostik einer unklaren Genese bei Schlaganfall untersucht und behandelt wurden, sind hier nicht einbezogen. Ebenso wurden alle Patienten, deren Diagnose einer Dissektion der AV oder ACI nicht gemäß den dargelegten Kriterien gesichert war, ausgeschlossen. Insgesamt wurden 38 Patienten aufgrund dieser Kriterien ausgeschlossen.

### 4.2. Methoden

Anhand der im Klinikinformationssystem des Universitätsklinikums Jena abgelegten Entlassungsbriefe wurden zunächst alle Patienten mit den Diagnosen: „Dissektion der AV und Dissektion der ACI“ ausgewählt. Von diesen Patienten wurden anschließend im Archiv die zugehörigen Akten angefordert und Arztbriefe und Befunde gesichtet. Gemäß den genannten Kriterien wurden Patienten dann in die Untersuchung eingeschlossen bzw. ausgeschlossen. Mit Hilfe dieser Akten wurde Material zu Anamnese, Ätiologie, Risikofaktoren, Diagnostik, Therapie und dem *Outcome* der Patienten in Bezug auf die Fragestellung systematisch gesammelt. Die einzelnen Untersuchungskriterien sind in Tabelle 1 aufgeführt.

### **Tabelle 1: Untersuchungskriterien**

- Ätiologie/ vaskuläre Risikofaktoren:
  - Hypertonie
  - Diabetes mellitus
  - Hypercholesterinämie
  - Nikotin
  - Alkohol
  - Alter
  - Vorhofflimmern
- Spezielle Risikofaktoren:
  - Hyperhomozysteinämie
  - Bindegewebserkrankungen
  - Trauma
  - Migräne
  - Gefäßvarianten
- Anamnese
  - spontane bzw. traumatische Dissektion
- Klinik:
  - Kopfschmerzen
  - Bewusstseinsstörungen
  - Schwindel
  - Erbrechen
  - Paresen
  - Sensibilitätsstörungen
  - Sprachstörungen
  - Symptomatische Anfälle
  - Komplikationen
  - NIHSS
  - Barthel-Index
  - Frühreha-Barthel-Index
- Diagnostik:
  - Doppler-/Duplexsonographie
  - Angiographie
  - MRT/MRA
  - paraklinische Befunde
- Therapie:
  - Lysetherapie
  - Heparintherapie
  - endovaskuläre Therapie
  - chirurgische Therapie
  - Therapieweiterführung
- Prognose:
  - Barthel-Index
  - Kontrolluntersuchungen/Kontrollbildgebung

Die Auswahl der einzelnen Unterpunkte wurde zunächst so festgelegt, dass durch deren Untersuchung ein Überblick über das Krankheitsbild an sich, aber auch über mögliche Begleiterkrankungen gewonnen werden konnte. Spezieller untersucht wurde der Beginn der Heparintherapie im Hinblick auf das *Outcome* der Patienten.

Im Laufe der Untersuchung ergaben sich aufgrund des retrospektiven Ansatzes mehrere Probleme. Einige Parameter (einzelne Laborwerte, Liquoruntersuchungen, elektrophysiologische Untersuchungen) waren in den Unterlagen nur sehr lückenhaft vermerkt. So mussten einige Kriterien gestrichen werden, da sie für eine Auswertung nicht mehr aussagekräftig waren. Weiterhin konnten einige Untersuchungspunkte nicht vollständig bei allen Patienten eruiert werden. Deshalb ist in der Darstellung der Ergebnisse die Anzahl der untersuchten (aussagekräftigen) Patienten immer mit angegeben.

Andererseits ergaben sich im Verlauf auch neue Gesichtspunkte (TSH, Entzündungswerte), die möglicherweise im Zusammenhang mit einer Dissektion stehen können, und auch Einfluss auf das *Outcome* der Patienten haben könnten.

Um die Patienten anhand ihrer Klinik vergleichen zu können, wurden zwei *Scores* bestimmt. Für die akute Phase (Krankenhausaufenthalt) wurde der *National Institute of Health Stroke scale* (NIHSS) und der Frühreha-Barthel-Index (FRBI) ermittelt. Waren diese nicht explizit in den Unterlagen vermerkt, wurden sie bei hinreichend dokumentierter Symptomatik und Untersuchungsergebnissen retrospektiv bestimmt (siehe Anhang). Um eine Aussage über den Verlauf der Erkrankung machen zu können, wurde der Barthel-Index (BI) nach Rehabilitation bzw. zur Kontrolluntersuchung bestimmt. Hier wurden die Rückantworten der Rehabilitationskliniken, in denen entweder der Barthel-Index nach Rehabilitation angegeben war, oder genau aufgeführt wurde, welche Ergebnisse die Abschlussuntersuchung ergab und welche funktionellen Defizite noch bestanden. Erfreulicherweise erschienen zudem 55 Patienten (77,5%) zu Kontrolluntersuchungen. Der Zeitraum der Kontrolluntersuchungen erstreckte sich von 2 bis 50 Monaten nach einer Dissektion. Die Anzahl der Untersuchungen variierte von 1 bis 5 Untersuchungen pro Patient (siehe Tabelle 2). So konnte anhand dieser Angaben auch hier der Barthel-Index bestimmt werden. Naturgemäß war bei der retrospektiven Untersuchung ein einheitlicher Zeitpunkt der Untersuchungen nicht gegeben. Allerdings ergaben sich nach ca. 6 Monaten keine

wesentlichen Veränderungen des Befundes mehr, so dass ein gewisses Maß an Vergleichbarkeit doch gegeben war.

**Tabelle 2: Anzahl der Kontrolluntersuchungen pro Patient**

Anzahl der Kontrolluntersuchungen	Anzahl der Patienten
0	16
1	20
2	17
3	7
4	9
5	2

Im Folgenden werden noch einmal die Methode der Bestimmung sowie der Aussagewert für diese beiden *Scores: National Institute of Health Stroke scale* und Frühreha-Bartel-Index bzw. Barthel-Index, dargestellt.

Der NIHSS dient der Ermittlung des Schweregrades der funktionellen Ausfälle bei Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben. Anders als beim BI werden hier die Punkte nur gegeben, falls ein neurologisches oder funktionelles Defizit besteht. Kann eine Aufforderung nicht oder nur teilweise durchgeführt werden, werden von 1 bis maximal 4 Punkten vergeben. Am Ende wird die Summe gebildet. Maximal können 42 Punkte vergeben werden. Je höher die Punktzahl, desto größer das neurologische Defizit. Beurteilt werden hier:

1. Bewusstseinszustand
2. Blickparese
3. Gesichtsfeld
4. Faziale Parese
5. Extremitätenparesen
6. Extremitätenataxie
7. Sensibilität
8. Sprache
9. Neglekt (Auslöschung/ Nichtbeachtung einer Körperseite)

Der FRBI/BI dient dazu, den Grad der Selbständigkeit speziell bei Schlaganfallpatienten zu bestimmen. Hierzu wird beschrieben inwiefern ein Patient in der Lage ist folgende Aktivitäten auszuführen:

1. Nahrungsaufnahme
2. Mobilität (Gehen in der Ebene)
3. Treppensteigen
4. Bedarf sowie Gebrauch eines Rollstuhls
5. An-/Auskleiden
6. Persönliche Hygiene (Kämmen, Zähne putzen)
7. Baden/ Duschen
8. Toilettenbenutzung
9. Harnkontinenz
10. Stuhlkontinenz

Die maximal erreichbare Punktzahl ist 100, wobei für jede Fähigkeit 10 Punkte vergeben werden. Kann eine Aktivität nur mit Hilfe ausgeführt werden, gibt es 5 Punkte Abzug. Muss die Ausführung einer der oben genannten Punkte komplett durch andere Personen übernommen werden, so werden 0 Punkte vermerkt. Zum Schluss wird die Summe gebildet. Eine hohe Punktzahl spricht hier somit für einen hohen Grad an Selbstständigkeit des Patienten. Der FRBI unterscheidet sich vom BI insofern, als hier auch Minuspunkte vergeben werden.

Je 50 Minuspunkte werden notiert für:

1. Beaufsichtigungspflichtige Schluckstörung
2. Beaufsichtigungspflichtige Verhaltensstörung
3. Beaufsichtigungspflichtige Orientierungsstörung
4. Intermittierende Beatmungsnotwendigkeit, Tracheostoma
5. Intensivmedizinischer überwachungspflichtiger Zustand

Für eine schwere Verständigungsstörung werden 25 Minuspunkte vergeben.



#### 4.3. Datenverarbeitung und Statistik

Die gesamte Datenverarbeitung erfolgte auf einem Computer unter Windows XP. Die Verarbeitung der Primärdaten sowie die Erstellung einiger Grafiken erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel (2003). Die weitere Datenaufarbeitung beziehungsweise die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS für Windows 14.0 durchgeführt. Zur Textverarbeitung wurde "Word" verwendet. Neben Häufigkeiten wurden folgende Lage- und Streuungsmaße berechnet.

- Arithmetisches Mittel
- Standardabweichung (SD)
- Minimum und Maximum

Für alle statistischen Untersuchungen wurde eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ( $p < 0,05$ ) als signifikant und von 1 % ( $p < 0,01$ ) als hochsignifikant angesehen. Folgende Verfahren wurden verwendet:

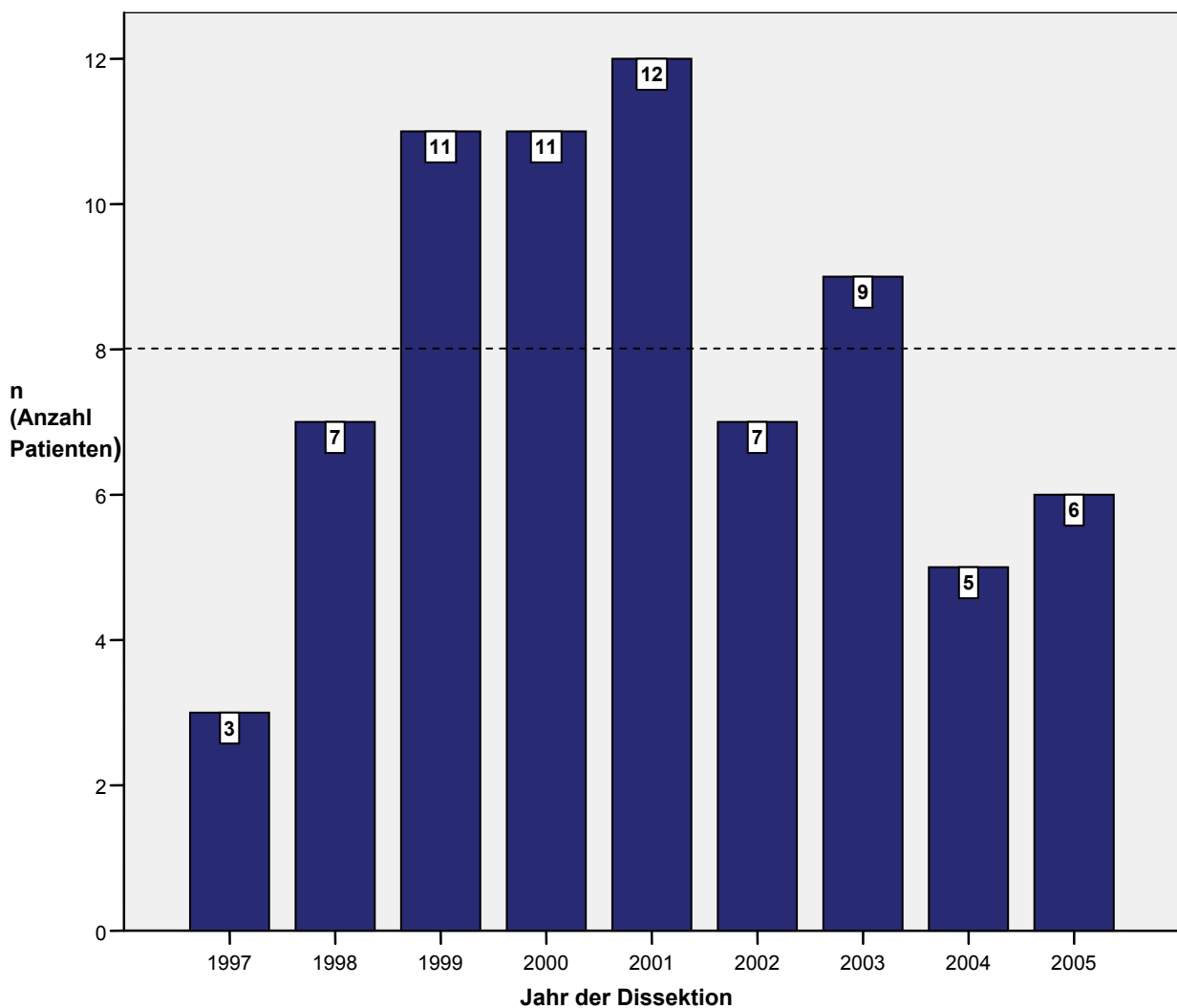
- Lineare Korrelationsanalyse
- Odds Ratio
- Levene-Test der Varianzgleichheit
- Zweistichproben-t-Test, wenn Varianzen gleich sind
- Welch-Test bei ungleichen Varianzen

## 5. Ergebnisse

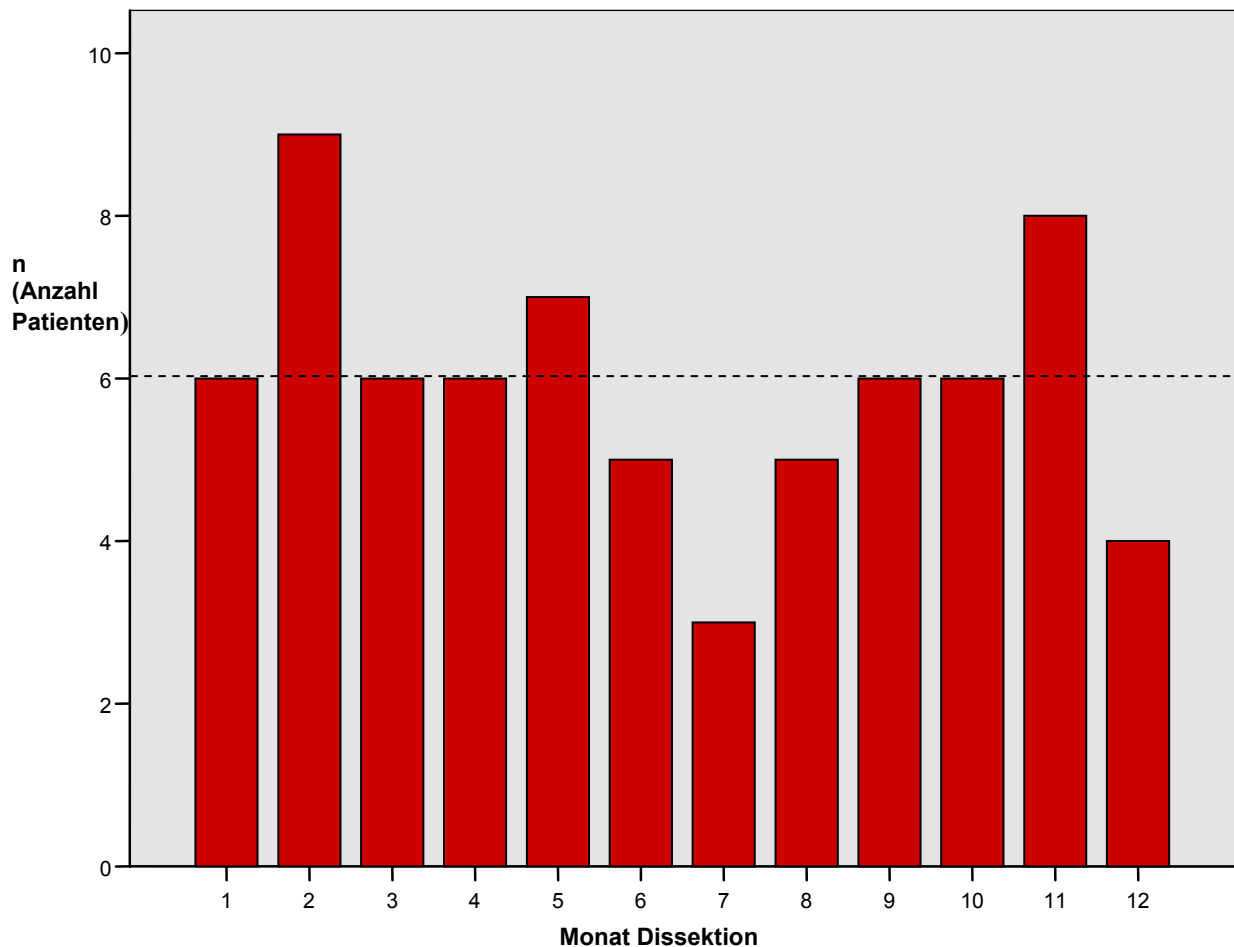
### 5.1. Anzahl der Neuerkrankungen

Abbildung 3 zeigt die Häufigkeit der in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena stationär behandelten Patienten mit Dissektionen der AV oder der ACI im Untersuchungszeitraum von 1997 bis 2005. In Abbildung 4 ist das Auftreten von Dissektionen innerhalb eines Jahres dargestellt.

**Abb. 3:** Anzahl der Neuerkrankungen



**Abb. 4:** Verteilung der Erkrankungshäufigkeit über das Jahr (alle Fälle 1997 – 2005)



## 5.2. Patienten

### 5.2.1. Altersverteilung

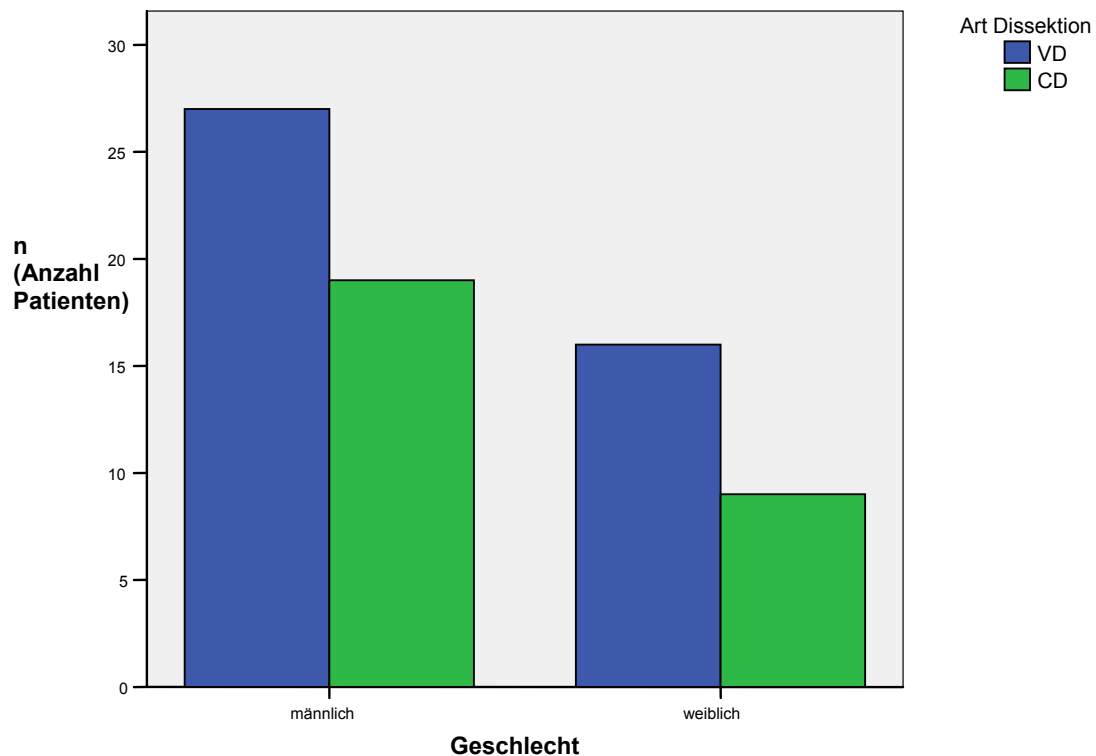
Bei einer Anzahl von 71 Patienten betrug das Alter im Durchschnitt  $47 \text{ Jahre} \pm 13,7$  Jahre, bei einem Minimum von 24 Jahren und einem Maximum von 78 Jahren. Frauen waren im Mittel  $45,9 \pm 13,8$  Jahre alt (21-78 Jahre) und Männer  $47,3 \pm 12,4$  Jahre (24-67 Jahre). Somit waren die Frauen im Durchschnitt 1,9 Jahre jünger als die Männer (n.s.).

Die Altersverteilung bei Patienten mit Dissektion der AV erstreckte sich von 28-78 Jahre und lag im Mittel bei  $48,4 \pm 13,7$  Jahren. Patienten mit einer Dissektion der ACI waren im Durchschnitt  $44,5 \pm 11,5$  Jahre alt (21-67 Jahre).

### 5.2.2 Geschlecht

Unter den 71 Patienten waren deutlich mehr Männer (64,8%) als Frauen (35,2%) vertreten. Die Geschlechterverteilung wird in Abbildung 5 getrennt für Dissektionen der ACI und AV dargestellt.

**Abb. 5:** Geschlechterverteilung der Patienten



CD = A. Carotis interna-Dissektion

VD = A. Vertebralis-Dissektion

### 5.3. Lokalisation der Dissektion

In der Patientengruppe fanden sich 29 Patienten mit Dissektion der ACI und 43 Patienten mit Dissektion der AV. Darunter befand sich eine Patientin (Nr.38 in Tabelle 5), die sowohl eine Dissektion der AV, als auch eine Dissektion der ACI aufwies. Bei weiteren 2 Patientinnen (Nr.6 und Nr.10 in Tabelle 5) wurde eine Dissektion beider Vertebralarterien diagnostiziert. Bei dem Patienten Nr.20 wurde eine Dissektion beider ACI festgestellt.

### 5.4. Ätiologie

In der Anamnese konnte bei 24 Patienten (33,8%) ein traumatisches Ereignis als Ursache der Dissektion eruiert werden (siehe Tabelle 3). Unter den verbliebenen Patienten war in zwei Fällen (Nr.23 und Nr.69 in Tabelle 5) ein Bagateltrauma mit nachfolgendem Beginn der Symptomatik aufgetreten. Als Bagateltraumen wurden solche Ereignisse eingestuft, welche im Normalfall nicht zu einer Verletzung führen. Beispiele hierfür sind: Husten, Niesen, Überstrecken des Kopfes nach hinten, schnelle Kopfwendung. In 47 Fällen (66,2%) wurde kein Trauma in Verbindung mit der Dissektion gefunden.

**Tabelle 3: Symptomatische CAD: Art des Traumas**

<b>Art des Traumas</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Betroffene Gefäße</b>
Chiropraktisches Manöver	6	3x ACI li, AV li, AV re, AV bds
Schlag auf den Kopf	7	3x AV re, 3x AV li, ACI li
Sturz	3	AV li, AV li, ACI li
Auto- oder Fahrradunfall	5	3x ACI re, ACI bds, ACI re +AV li
Schussverletzung	1	ACI li
Angiographie	1	ACI re
Fallschirmsprung	1	AV li

re= rechts

li= links

bds = beidseits

### 5.5. Risikofaktoren

In der folgenden Tabelle (Tabelle 4) sind die Ergebnisse der Untersuchungen der Patienten auf Risikofaktoren, welche mit einem erhöhten Risiko für Arteriosklerose einhergehen, dargelegt. Bei 29 Patienten (40,9%) lagen mindestens zwei Risikofaktoren vor.

**Tabelle 4: Vaskuläre Risikofaktoren und ihre Häufigkeiten**

<b>Risikofaktor</b>	<b>Anzahl (von 71)</b>	<b>Prozent</b>
Hypercholesterinämie	33	46,5
Hypertonie	25	35,2
Diabetes mellitus	13	18,3
Nikotin	13	18,3
Alkoholabusus (täglicher Alkoholkonsum)	15	21,1

### 5.6. Klinik

Durch die Dissektion wurde bei 59 Patienten (83,1 %) ein ischämischer Infarkt im Versorgungsgebiet der betroffenen ACI bzw. AV verursacht. Ein ischämischer Infarkt wurde bei 25 Patienten durch eine ACID und bei 33 Patienten durch eine AVD verursacht. Eine weitere Patientin hatte sowohl eine Dissektion der ACI als auch der AV mit Ischämien im Versorgungsgebiet der ACM rechts, nicht jedoch im hinteren Stromgebiet. Dies bedeutet, dass bei 89,7 % der ACID und bei 76,7 % der AVD zerebrale Ischämien nachgewiesen wurden. Bei 12 Patienten konnte kein Defektareal nachgewiesen werden. Dementsprechend unterschiedlich stellte sich die Ausprägung der Symptome dar. Während bei einigen Patienten Kopfschmerzen oder vorübergehender Schwindel das einzige Symptom waren, gab es auch Patienten, die in der Akutphase intensivmedizinisch überwacht und behandelt werden mussten. Eine dritte Gruppe stellten Patienten dar, die eine TIA erlitten und die bei Eintreffen in die Klinik oder innerhalb weniger Stunden danach bereits wieder beschwerdefrei waren. In der folgenden Tabelle sind die Symptome der einzelnen Patienten aufgelistet (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Klinik/Symptome der Patienten

<u>Pat.</u>	<u>Alter</u> <u>[Jahre]</u>	<u>Genus</u>	<u>VD</u> <u>= 1</u> <u>CD</u> <u>= 2</u>	<u>Trauma</u>	<u>In-</u> <u>farkt</u>	<u>NIHSS</u>	<u>FRBI</u>	<u>BI</u>	<u>Symptome</u>	<u>Lyse/</u> <u>ASS-/</u> <u>Heparin-</u> <u>Bolus</u>
1	66	M	1	0	0	5	90		D,S,DB	HB
2	63	M	1	0	0	6	100	100	K,D,A,P,SS VM	HB
3	39	W	1	0	1	23	-100	70	V,P,S	AB
4	37	W	2	0	1	13	-10	70	K,A	AB
5	49	M	1	0	1	0	100	100	K,S	HB
6	33	W	1 bds.	1	1	5	50	100	V	AB
7	36	M	1	0	1	1	90	100	S	HB
8	49	W	2	1	0	0	100	100	K	
9	61	M	1	1	1	3	85	100	K,D,P	
10	51	W	1 bds.	0	1	5	100	100	P,SS,VM	
11	42	W	1	1	0	1	100	100	K,D	
12	78	W	1	1	1	2	80	95	S,SS	
13	52	M	1	1	1	4	100	100	S,DB	
14	41	M	2	0	1	8	5	80	K,A,P	L
15	28	M	1	1	0	1	100	100	K,SS	HB
16	40	M	1	1	1	2	100	100	K,S,DB	
17	30	W	1	0	0	1	100	100	SS	
18	56	M	1	1	1	0	100	100	K,S	HB
19	62	M	1	1	1	3	55	85	K,S,SS	
20	44	M	2 bds.	1	1	10	-75			L
21	58	M	2	0	1	14	-75	60	A,P,SS	HB
22	24	M	2	0	1	11	10	35	K,V,P	L
23	38	W	1	1	1	8	60	100	V,D,S,SS	
24	67	M	1	0	0	3	100	100		
25	50	M	2	0	1	9	60	75	A,P	
26	28	M	1	1	1	3	100	100	S,SS,DB	
27	51	M	1	0	1	7	100	100	P,S	
28	48	M	2	1	1	4	60	90	A,P,SS	
29	41	W	2	1	1	10	40	75	A,P,SS	
30	39	W	1	0	1	2	100	100	K,S,SS	HB
31	63	M	1	0	1	2	100	100	K,S,SS	
32	67	M	2	0	1	0	100	100		
33	31	M	2	0	1	0	100	100		
34	39	M	2	1	1	2	75	100	K,A,SS	AB
35	31	W	1	0	1	11	30		K,P,SS	
36	47	M	2	0	1	6	60	100	K,A,P	
37	40	W	1	0	1	2	100	100	K,S,SS	

38	43	W	1+2	1	1	2	100	100	K	
39	32	M	1	0	1	3	-60	100	S,SS	
40	59	W	1	0	1	0	100	100	K,S	
41	27	M	2	1	0	1	100	100	K,S,SS	
42	69	W	1	1	1	2	100	100	K,VM	HB
43	68	W	1	1	1 alt	6	45	50	K,S,SS	
44	41	M	2	1	1	0	100	100	S	HB
45	52	M	1	0	0	2	100	100		
46	52	W	2	1	1	2	100	100	P	
47	59	M	2	0	1	10	45	75	A,P	L
48	44	M	1	0	1	4	100	100	K,A,S,VM	AB
49	60	M	1	1	1	4	100	100	K,P,S	
50	42	M	1	0	1	0	100	100	K,S	
51	47	W	2	0	1	12	-65	30	K,A,P,SS	L
52	66	W	1	1	1	4	100	100	D,P	
53	32	M	1	0	1	1	100	100	K,S,DB	
54	48	M	2	0	1	12	-75	35	V,P	
55	57	M	1	0	1	5	100	100	D,S,SS,DB	
56	49	M	2	0	1	6	25	90	D,P,SS	AB
57	48	W	1	0	1	5	35	100	K,V,P,VM	
58	45	M	1	1	1	1	100	100	S,VM	
59	36	M	1	0	1	0	100	100	D,S	
60	21	W	2	0	1	5	70	100	K,A,P	HB
61	34	M	1	0	1	9	85	95	D,A,VM	
62	31	M	2	0	0	2	100	100	K,S,SS,VM	
63	50	M	2	0	1	7	100	100	D,P	
64	30	M	1	0	0	0	100	100	K	
65	61	M	1	0	1	0	100	100	S,VM	AB
66	59	M	2	1	1	2	100	100	V,S	
67	54	W	2	0	1	16	25	75	A,P,VM	
68	60	M	2	0	1	2	100	100	K,D,A	
69	41	W	2	0	1	0	100	100	K	
70	31	W	2	1	1	10	30	65	V,A,P,SS	L
71	55	M	1	0	1	1	90	100	K,D,P,S,SS	

0 = nein

1 = ja

A = Aphasie, Aufnahmebefund

D = Dysarthrie, Aufnahmebefund

DB = Doppelbilder

K = Kopfschmerzen, initial

P = Parese

S = Schwindel

SS = Sensibilitätsstörung

V = Vigilanzminderung, Aufnahmebefund

VM = Visusminderung/Anopsie

L = Lyse

AB = Aspisolbolus

HB = Heparinbolus



Initial wurde bei insgesamt 12 Patienten (16,9 %) eine Beeinträchtigung der Bewusstseinslage diagnostiziert. Bei Aufnahme im Krankenhaus war eine Vigilanzminderung nur noch bei 6 Patienten festzustellen. Ein Patient erlitt einen Grand-Mal-Anfall, der zur Aufnahme in die Klinik führte. Aufgrund ischämischer Infarkte erlitten im Verlauf noch 3 weitere Patienten symptomatische Anfälle. Erbrechen kam bei 17 Patienten mit einer Dissektion der AV vor, hingegen nicht bei Patienten mit Dissektion der ACI.

Weiterhin konnte anhand der Anamneseerhebung bei 62 Patienten der Beginn der Symptomatik/Erstes Symptom ermittelt werden. Die folgende Tabelle (Tabelle 6) stellt die Häufigkeit der einzelnen Symptome dar.

**Tabelle 6: Erste Symptome**

1.Symptom	N	Prozent
Kopfschmerzen	25	40,3
Schwindel	10	16,1
Schmerzen (Nacken/Schulter)	5	8,1
Sensibilitätsstörung	5	8,1
Übelkeit	3	4,8
Grand Mal	1	1,6
Bewusstlosigkeit	1	1,6
Verschwommensehen	1	1,6
Tinnitus	1	1,6

n = Anzahl der Patienten (von 62) mit diesem Symptom

Um den Verlauf der Symptomatik zu erfassen, wurden der FRBI in der Akutphase und der BI zum Zeitpunkt nach Abschluss der Rehabilitation bestimmt. Im Verlauf war bei 3 Patienten eine globale Aphasie mit schwerer Verständigungsstörung zurückgeblieben, die einen Abzug von 25 Punkten bei der Bestimmung des FRBI ergibt. Da ein solcher Abzug beim BI nicht vorgesehen ist, wäre hier keine objektive Verlaufsbeurteilung möglich. Deswegen wurden bei diesen 3 Patienten ebenfalls bei der Bestimmung des BI 25 Punkte abgezogen. Bei allen anderen Patienten war eine

Vergabe von Minuspunkten im Verlauf nicht mehr notwendig. Somit konnte eine verlässliche Verlaufsbeurteilung erstellt werden. Bei lediglich 2 Patienten konnten keine hinreichenden Angaben über den Verlauf ermittelt werden.

In Tabelle 5 und in der folgenden Tabelle 7 ist ersichtlich, dass auch in unserer Untersuchung fast alle Patienten eine Verbesserung der funktionellen Ausfälle erreichen konnten, bzw. eine durch die Dissektion bedingte Verschlechterung der Symptomatik nicht zu finden war.

**Tabelle 7: Darstellung der ermittelten Scores im Überblick**

Score	Minimum	Maximum	Mittelwert	± SD
FRBI	-100	100	68,0	± 52,7
BI	30	100	91,5	± 17,3
Diff. BI/FRBI	0	170	20,6	± 38,8

Diff= Differenz

SD= Standardabweichung

Im Verlauf verstarb eine Patientin 18 Tage nach einer Dissektion der AV. Ursache war ein erneuter zerebraler Insult. Neben der Dissektion bestand ein Antithrombin III-Mangel (AT-III-Mangel). Zu bemerken ist, dass diese Patientin einen NIHSS von 23 Punkten und einen FRBI von -100 Punkten in der Akutphase hatte, das heißt es war die Patientin mit dem größten initialen neurologischen Defizit (Pat. Nr. 3 in Tab. 5). Der Ziel PTT-Wert von 50 Sekunden wurde in diesem Fall erst nach 5 Tagen erreicht. Da die Patientin in der Rehabilitationsklinik verstarb, konnte der PTT-Wert zum Zeitpunkt des erneuten Infarktes nicht ermittelt werden. Es ist nicht auszuschließen, dass in diesem Fall eine unzureichende Heparinwirkung aufgrund des AT-III-Mangels bestand. Es konnte nicht ermittelt werden, ob die Patientin bereits mit Falithrom therapiert wurde.

## 5.7. Komplikationen

Bei 34 Patienten (52,1 %) kam es während des Krankenhausaufenthaltes zu Komplikationen. Diese umfassten (Tabelle 8):

**Tabelle 8: Komplikationen**

Komplikation	n	[%]
Verschlechterung der Bewusstseinslage	5	7
Kreislaufinstabilität	6	8,5
Schluckstörung	8	11,3
Pneumonie	5	7
Meningitis (nach Trepanation)	1	1,4
Harnwegsinfekt	7	9,9
Hirndrucksteigerung	4	5,6
Hirnfarkt unter Therapie	3	4,2

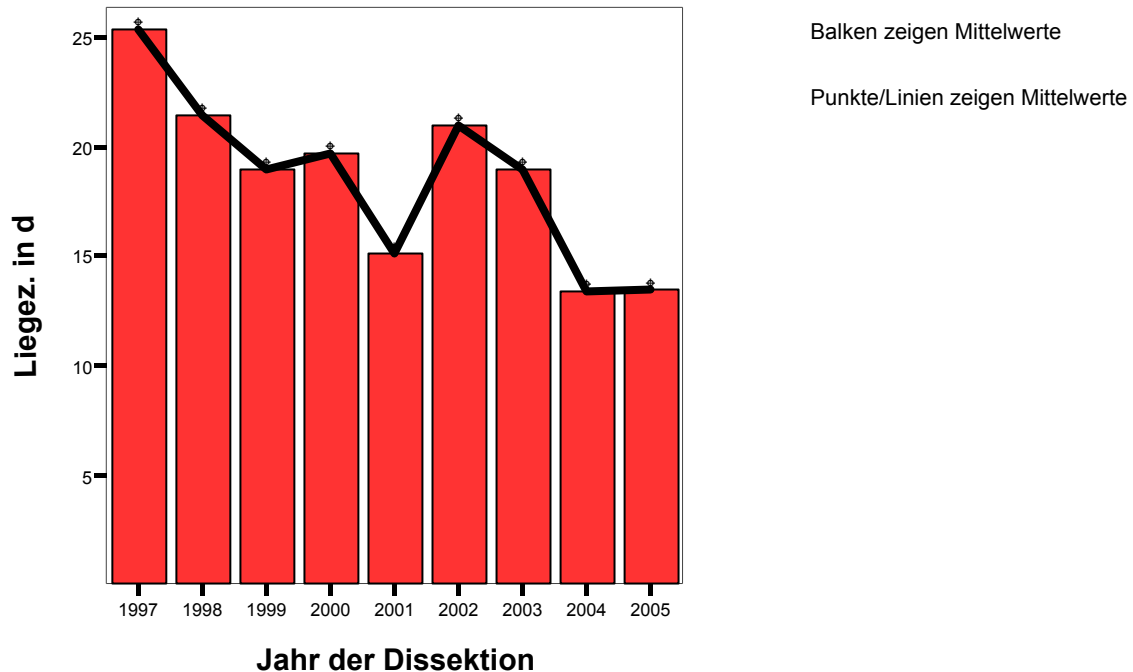
n = Anzahl der Patienten (von 71) mit dieser Komplikation

## 5.8. Klinikaufenthalt

Die mittlere Liegezeit der Patienten mit Dissektion der ACI oder AV betrug 18,1 Tage  $\pm$  7,2 Tage. Die minimale Liegedauer betrug 4 Tage, die maximale 38 Tage. Im Zeitraum von 1997 bis 1999 war die mittlere Liegezeit 20,7 Tage (13-38 Tage). Von 2000 bis 2002 betrug sie 20,7 Tage (7-40 Tage) und in den Jahren von 2003 bis 2005 war die durchschnittliche Liegezeit 18,0 Tage (4-31 Tage).

Es konnte eine negative Korrelation zwischen dem Jahr der Dissektion und der Liegedauer ermittelt werden ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ). Dies bedeutet, dass im Verlauf unseres Beobachtungszeitraumes von 1997 bis 2005 die Liegedauer im Durchschnitt abgenommen hat, was auch in Abbildung 6 ersichtlich ist.

**Abb. 6:** Mittlere Liegedauer der Patienten bezogen auf das Behandlungsjahr



Bei 48 Patienten konnte ermittelt werden, wie lang die jeweilige Dauer des Aufenthalts auf Intensiv- und Normalstation betrug. Von diesen benötigten 8 Patienten keine intensivmedizinische Überwachung. Die anderen 40 Patienten verbrachten im Durchschnitt 4,4 Tage (0-18 Tage) auf der Intensivstation und durchschnittlich 13,6 Tage (0-30 Tage) auf der Normalstation.

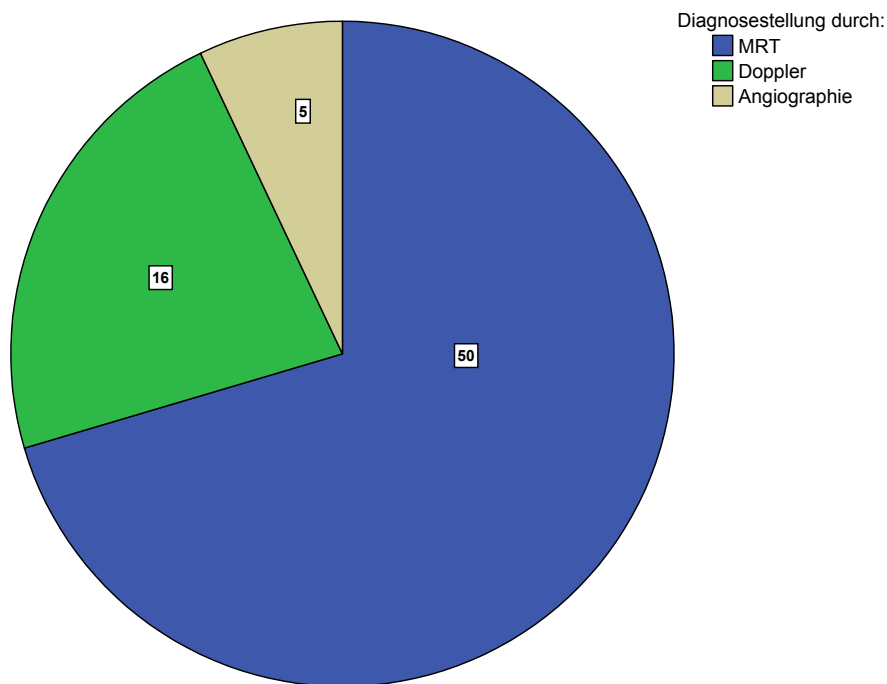
### 5.9. Rehabilitation

Von den 59 Patienten, die einen Schlaganfall erlitten, erfolgte bei 45 Patienten im Anschluss an den Krankenhausaufenthalt eine Frührehabilitation/ Rehabilitation. Die Dauer erstreckte sich von 11 Tagen bis zu 158 Tagen und lag im Durchschnitt bei 50,2 Tagen.

### 5.10. Diagnostik

Im Folgenden sind die Ergebnisse und Auswertungen der Ultraschalluntersuchungen, der MRT/MRA- Bildgebung und der Angiographie aufgeführt. In Abbildung 7 ist dargestellt, durch welche Untersuchung die Diagnose einer Dissektion als erstes gestellt wurde.

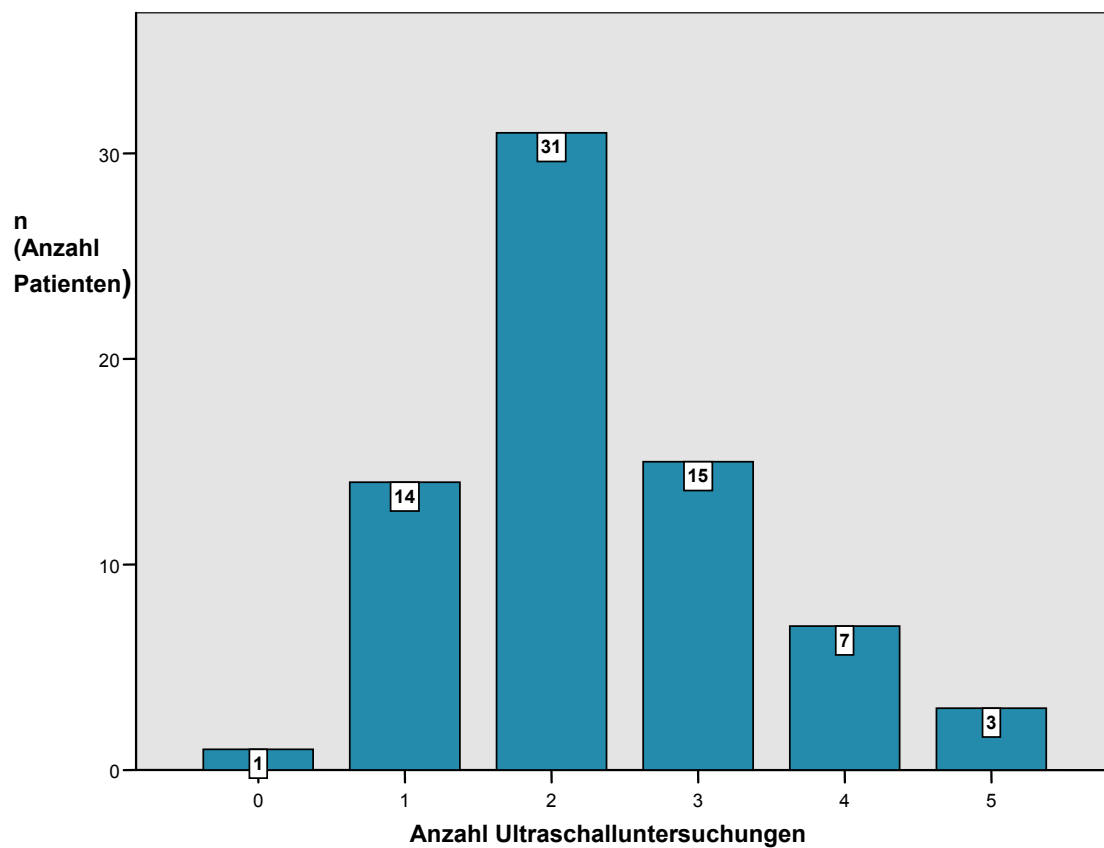
**Abb. 7: Zur Diagnosestellung führende Untersuchungsmethode**



#### 5.10.1 Ultraschall

Bei 70 Patienten bestand die primäre Gefäßdiagnostik in einer dopplersonographischen Untersuchung in Kombination mit einer Duplexsonographie der Halsgefäße. In 16 Fällen konnte bereits hierdurch die Diagnose einer Dissektion gesichert werden. Bei 24 Patienten ergab die Ultraschalluntersuchung Hinweise auf eine Dissektion. Im Verlauf bekamen 31 Patienten eine zweite Ultraschalluntersuchung und 25 Patienten noch weitere Ultraschalluntersuchungen (siehe Abbildung 8).

**Abb. 8:** Anzahl der Doppler-/Duplexuntersuchungen pro Patient



Die Ergebnisse der initialen Doppleruntersuchung sind in Tabelle 9 dargestellt. Bei Patienten konnten Gefäßveränderungen im Sinne einer Stenose bzw. eines Verschlusses des betroffenen Gefäßes nachgewiesen werden. Zusätzlich wurden bei 17 Patienten arteriosklerotische Gefäßveränderungen festgestellt.

**Tab. 9:** Ergebnisse der initialen Doppler-/Duplexuntersuchung

Befund	Arteriosklerose	Stenose	Verschluss
Anzahl der Patienten	17 [23,9%]	26 [36,6%]	45 [63,4%]

Die Ergebnisse der Verlaufskontrollen mittels Doppler sind in Tabelle 10 wiedergegeben.

**Tab. 10:** Ergebnisse der Verlaufkontrollen mittels Dopplersonographie

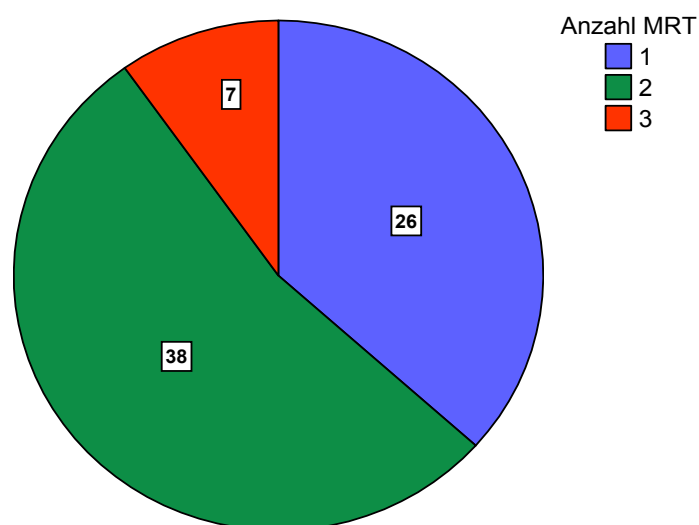
Befund	Verbesserung	Verschlechterung	Rekanalisation	Keine Änderung
Anzahl der Patienten	7 [9,9%]	7 [9,9%]	10 [14,1%]	47 [66,1%]

Bei 10 Patienten kam es zu einer doppler-/duplexsonographisch nachgewiesenen Rekanalisation des betroffenen Gefäßes. Die Rekanalisation der Gefäße erstreckte sich von Tag 1 bis hin zu Tag 27 nach Aufnahme ins Krankenhaus (MW 3,1 Tage  $\pm$  3,0 Tage). Nach diesem Zeitpunkt wurden keine Rekanalisationen mehr beobachtet.

#### 5.10.2 MRT/MRA

Bei allen Patienten wurde zur Diagnosestellung/Diagnosebestätigung einer Dissektion der AV oder ACI ein MRT/MRA durchgeführt. Bei 50 Patienten wurde mit Hilfe dieser diagnostischen Methode die Diagnose der Dissektion ermittelt (Abbildung 7). Die Anzahl der MRT-Untersuchungen zeigt Abbildung 9. Die Befunde sind in Tabelle 11 zusammenfassend dargestellt.

**Abb. 9:** Anzahl der MRT-Untersuchungen pro Patient in der Akutphase



**Tabelle 11:** Übersicht der Befunde der MRT-Untersuchung

<b>P.</b>	<b>Betroffenes Gefäß</b>	<b>Abschnitt</b>	<b>Infarkt+ Lokalisation</b>	<b>Arterio-Sklerose/ Gefäßvar.</b>	<b>Stenose/ Verschuß</b>	<b>Verlauf</b>
1	AV, li	V 2-4	kein Infarkt	AS	V	VB
2	AV, li	V 4	kein Infarkt		St.	R
3	AV, li	V 4	Bilaterale Pons + Thalamusinfarkte	GV	St.	VS
4	ACI, li		Mediateilinfarkt, li	GV	V	KÄ
5	AV, re	V 1-2	KH, re		St.	VS
6	AV, bds.	Atlas	PICA: KH+HS –re + Thalamus, li	GV	St.	VB
7	AV, re	V 1-3	PICA- Infarkt, re		V	KÄ
8	ACI, li	submandibulär	kein Infarkt		St.	VB
9	AV, re	V3	KH, re		St.	KÄ
10	AV, bds.	re: proximal	li:Thalamus+ACP- Infarkt, re: Capsula Interna	AS,GV	V	R
11	AV, re	V 4	kein Infarkt, HS-TIA	GV	V	KÄ
12	AV, li	V0-2	PICA-Infarkt, li		V	KÄ
13	AV, li	V 4	PICA-Infarkt, li		V	KÄ
14	ACI, li	proximal	ACM+ACA, li	AS,GV	V	KÄ
15	AV, re	V 0-1	kein Infarkt		V	R
16	AV, re	V 2	KH, re		V	KÄ
17	AV, re	V 2	kein Infarkt,HS-TIA	GV	V	KÄ
18	AV, re	V 2-3	KH, re	GV	V	R
19	AV, li	V 1-2	KH+ Medulla oblongata, li	AS,GV	V	VS
20	ACI, bds.	Distal	Stammganglien bds. Capsula Interna li		St.	KÄ
21	ACI, li	proximal	Mediateilinfarkt li		V	R
22	ACI, re	proximal	ACM+ACA, re		V	VS
23	AV, re	Höhe C3	PICA: KH +Pons + Medulla oblongata re	GV	V	R
24	AV, li	V 2-4	kein Infarkt	AS	St.	KÄ
25	ACI, li		Mediateilinfarkt, li		V	R
26	AV, li	V3	Pons, li		V	KÄ
27	AV, re	V 4	PICA: KH, re	AS	V	KÄ
28	ACI, li		ACM+ACP, li	GV	St.	VB
29	ACI, li	proximal	Mediateilinfarkt, li		V	KÄ
30	AV, li	Dens axis	PICA:KH+Medulla oblongata, li		St.	VB
31	AV, li	V 3-4	HS,li	AS	St.	KÄ
32	ACI, re	Distal	Mediateilinfarkt, re	GV	St.	KÄ
33	ACI, li	Intrakran.	Grenzzone: ACA-ACM, li		V	R
34	ACI, li	Canalis c.	Mediateilinfarkt, li		V	KÄ
35	AV, re	V 3-4	KH+HS, bds. Multiple Infarkte		V	KÄ
36	ACI, li	Distal	Mediateilinfarkt, li		V	KÄ
37	AV, re	V 3-4	Re: Medulla oblongata, dorsolateral		St.	VS
38	ACI, re AV, li	Proximal V 2-3	ACM, re	AS	V	R
39	AV, re	V 3	HS, re		V	KÄ
40	AV, re	V 3-4	Posteriorinfarkt,re		St.	KÄ



41	ACI, re	Distal	kein Infarkt	GV	St.	KÄ
42	AV, re	V 3-4	Posteriorinfarkt, re, Marklager, bds	AS	V	KÄ
43	AV, li	V 4	kein Infarkt	AS, GV	V	KÄ
44	ACI, re	Komplett	ACM Grenzzonen, re	GV	St.	KÄ
45	AV, li	Atlasbog.	kein Infarkt		V	VB
46	ACI, re		ACM Grenzzonen, re	GV	St.	VS
47	ACI, li	HWK 1-2	Mediateilinfarkt, li	AS, GV	V	KÄ
48	AV, li	V 4	Posteriorinfarkt + KH, li		St.	KÄ
49	AV, li	V 4	ACP, li HS, re	AS	V	KÄ
50	AV, li	V 2	PICA, li		V	VB
51	ACI, li	Canalis .c	Mediateilinfarkt, li		V	R
52	AV, re	V 2-3	KH, re	AS	St.	KÄ
53	AV, re	Distal	KH, re	GV	V	KÄ
54	ACI, re	Proximal	Anteriorinfarkt, bds., Mediainfarkt, re	GV	St.	KÄ
55	AV, li	V 1-3	Medulla oblongata, li	AS	V	KÄ
56	ACI, li	Siphon	ACM Grenzzonen, re	GV	V	KÄ
57	AV, li	V2	Okzipital + Thalamus, li	AS	St.	VS
58	AV, re	Atlas	KH, re		V	KÄ
59	AV, li	V 1-3	PICA, li		V	KÄ
60	ACI, li	Siphon	Mediateilinfarkt, li		St.	KÄ
61	AV, re	Distal	KH + Thalamus + ACP, re		V	KÄ
62	AV, re	V2	Kein Infarkt		St.	KÄ
63	ACI, re		Mediateilinfarkt, re	AS	St.	KÄ
64	AV, li	V3-4	Kein Infarkt		V	KÄ
65	AV, re	V 3	PICA, re	AS	V	KÄ
66	ACI, re	Canalis c.	Frontobasal	GV	St.	KÄ
67	ACI, li	Distal	ACM + ACA		V	KÄ
68	ACI, re	Intrakan.	ACM + ACP		V	KÄ
69	ACI, li	Distal	ACA/ACM Grenzzone, li	GV	V	KÄ
70	ACI, li	Siphon	ACM - Teilinfarkt, li		V	KÄ
71	AV, li	V 3	Pons, Medulla oblongata		St.	KÄ

ACA: A. cerebri anterior

ACI: A. carotis interna

ACM: A. cerebri media

ACP: A. cerebri posterior

AV: A. vertebralis

KH: Kleinhirn

HS: Hirnstamm

li: links

re: rechts

bds: beidseits

AS: Arteriosklerose

GV: Gefäßvariante

St.: Stenose

V: Verschluss

KÄ: Keine Änderung

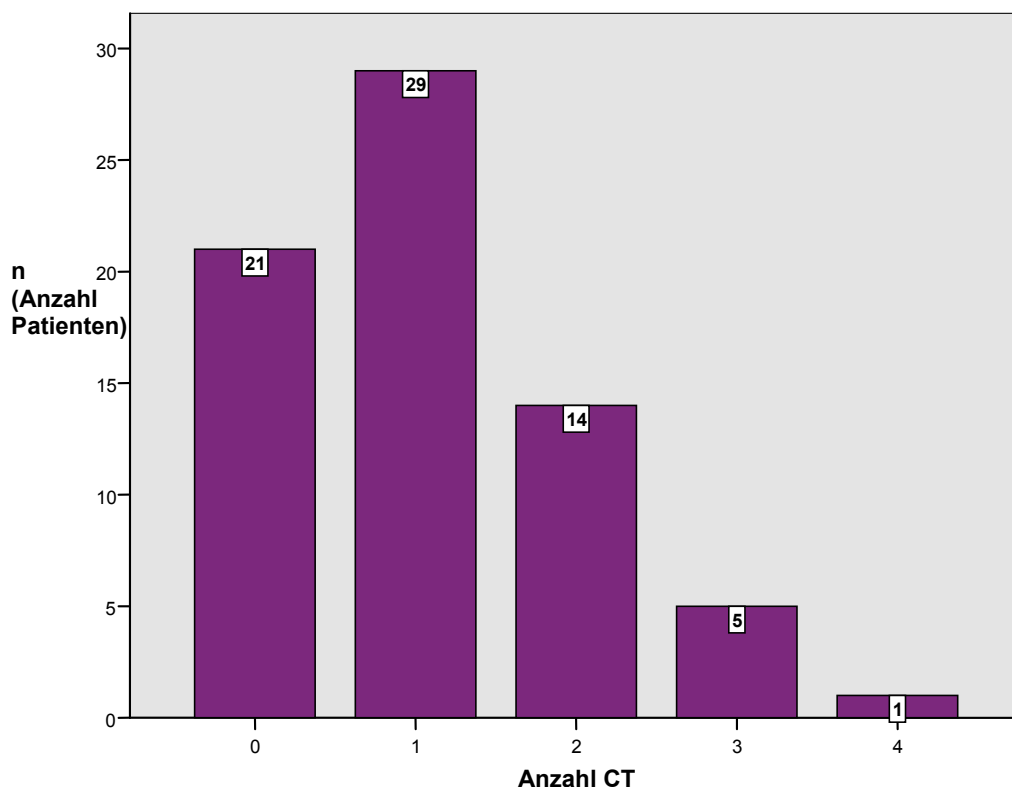
VB: Verbesserung

VS: Verschlechterung

### 5.10.3. CT/CTA

Eine CT/CTA-Untersuchung wurde bei der Aufnahme des Patienten meist zum Ausschluss einer Blutung veranlasst. Im Verlauf sollte durch diese Untersuchung eine Raumforderung durch den Hirninfarkt bzw. die Progredienz des Primärbefundes beurteilt werden. In Abbildung 10 ist die Häufigkeit dieser Untersuchung pro Patient dargestellt.

**Abb. 10:** Anzahl der CT-Untersuchungen pro Patient in der Akutphase



### 5.10.4. Paraklinische Befunde

In der Literatur sind verschiedene Parameter beschrieben, deren Abweichungen vom Normwert oft mit einem erhöhten Risiko für eine Dissektion oder mit einem erhöhten Risiko für Arteriosklerose einhergehen. Es wurden 5 dieser Parameter untersucht (siehe Tabelle 12). Weiterhin ist bei der Untersuchung der paraklinischen Befunde aufgefallen, dass der TSH-Wert häufig im unteren Normbereich lag und in 14 Fällen erniedrigt war. Bei keinem Patienten konnte eine TSH-Wert-Erhöhung gefunden

werden. Auch der Mittelwert ( $0,9 \pm 0,71$  mU/l) lag unter dem der deutschen Bevölkerung ( $1,4 \pm 0,1$  mU/l). Aus diesem Grund ist dieser Parameter auch in Tabelle 12 aufgeführt.

**Tabelle 12:** Paraklinische Befunde

Messgröße (Norm-Bereich)	Anzahl untersuchter Patienten	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
HbA1c (4,5-6,1%)	45	4	10	5,68	1,22
TSH (0,35-4,5 mU/l)	52	0,02	2,98	0,90	0,71
Cholesterin (3,1-5,2 mmol/l)	62	1,81	8,31	5,19	1,35
Triglyzeride(0,35-2,3mmol/l)	62	0,23	7,62	1,75	1,31
Homocystein (5-15 $\mu$ m/l)	35	4,00	20,40	9,77	3,88
CRP Tag 1 (<5,1 mg/l)	64	5,0	129,1	15,45	23,79

TSH: thyreoideastimulierendes Hormon

CRP: C-reaktives Protein

HbA1c: Glykohämoglobin A1c

SD: Standardabweichung

Die Untersuchung der HbA1c-Werte zeigte, dass bei 13 Patienten eine Erhöhung dieses Wertes vorlag, was auf einen längerfristig erhöhten Blutzuckerspiegel hinweist. Außerdem hatten 33 Patienten erhöhte Cholesterinwerte und 13 Patienten erhöhte Triglyzeridwerte. Die 3 genannten Werte stehen im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Arteriosklerose. Ein erhöhter Homocysteinspiegel als Risikofaktor für sCAD konnte bei 4 Patienten nachgewiesen werden. 33 Patienten zeigten paraklinisch Zeichen der Entzündung in Form von erhöhten CRP-Werten (C-reaktives Protein). Eine solche Erhöhung geht mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung für Arteriosklerose (Lagrand et al. 1999), dem Auftreten einer koronaren

Herzerkrankung (Albert et al. 2003, Blake et al. 2002) und dem Auftreten eines ischämischen Infarktes (Rost et al. 2001), besonders im Alter über 75 Jahren einher. Jedoch sind auch im Zusammenhang mit sCAD erhöhte CRP-Werte beschrieben worden (Genius et al. 2005). Zugleich ist eine Verbindung zwischen Infektionen der Atemwege und sCAD bekannt (Grau et al. 1999).

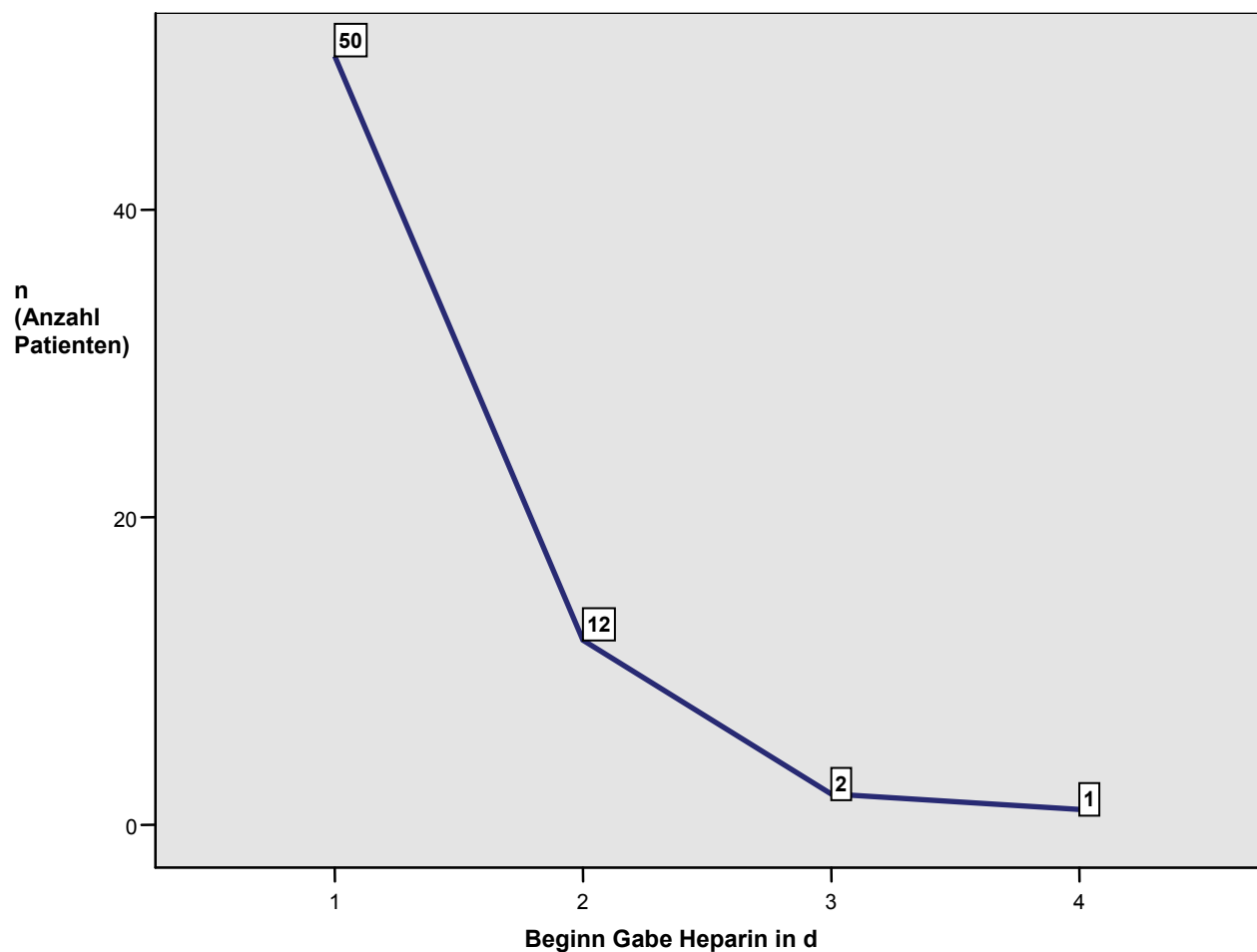
### 5.11. Therapie

Bei 6 Patienten wurde eine initiale Lysetherapie mit anschließender therapeutischer Heparinsierung durchgeführt (bei 5 Patienten innerhalb von 24 Stunden und bei einem Patienten innerhalb von 48 Stunden). Insgesamt wurden 68 Patienten (95,8%) PTT-gesteuert heparinisiert. Ziel war die Anhebung des PTT-Wertes auf das 2-3-fache des Ausgangswertes. Für die statistische Auswertung wurde ein PTT-Wert von  $\geq 50$  Sekunden als therapeutisch wirksam angenommen. Die Auswertung der Daten konnte aufgrund von fehlenden Aufzeichnungen bei 3 Patienten nur bei 65 Probanden durchgeführt werden.

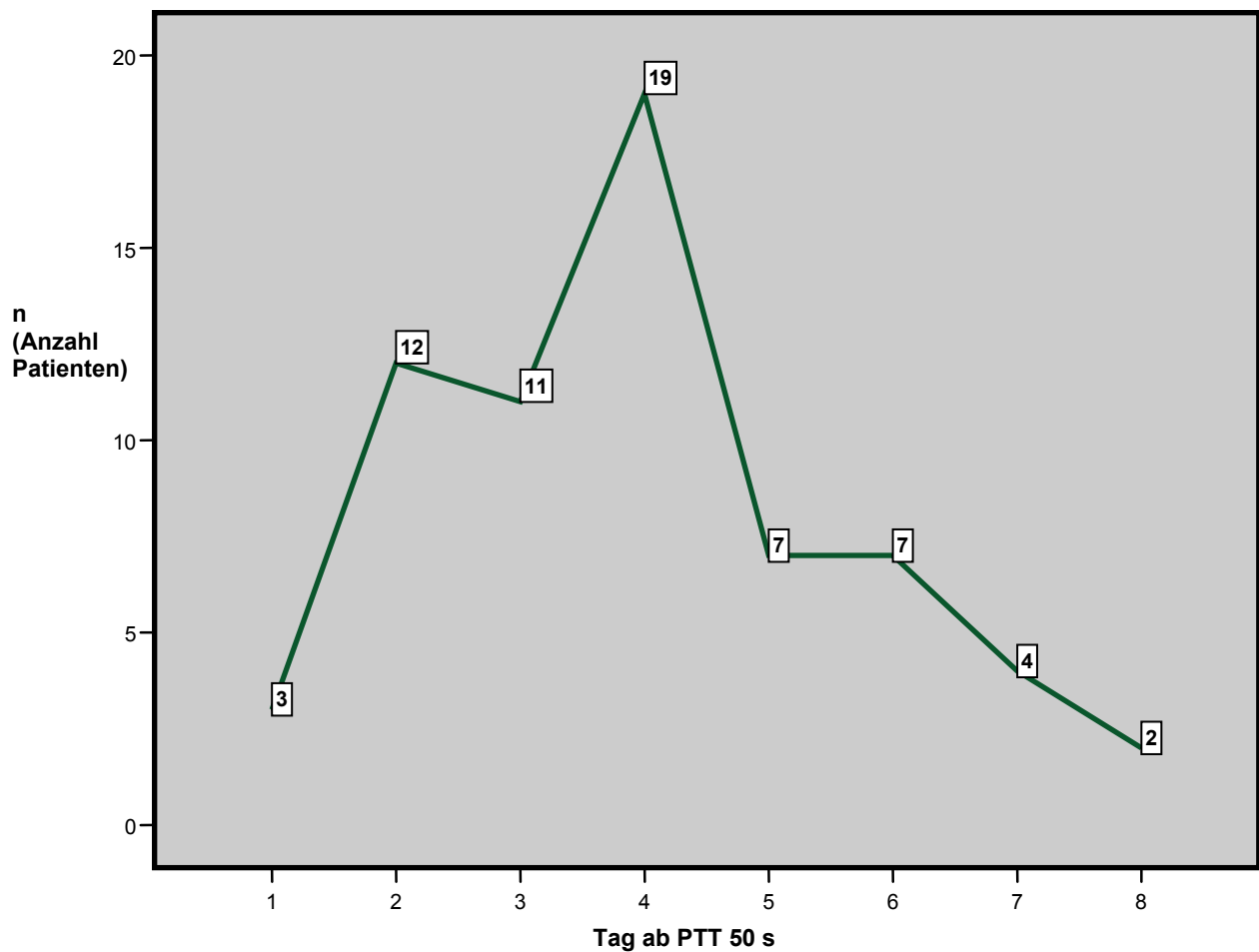
Ein Patient erhielt bereits bei Symptombeginn und Diagnosestellung eine Therapie mit Falithrom seit 4 Jahren als Sekundärprophylaxe einer tiefen Beinvenenthrombose. Der Quick-Wert war zu Aufnahme 24 % und lag damit im therapeutischen Bereich. Die Therapie mit Falithrom wurde weitergeführt. Bei 2 Patienten musste auf eine gerinnungshemmende Therapie verzichtet werden. Grund dafür war in einem Fall ein maligner Mediainfarkt, im anderen Fall ein PICA-Infarkt, welcher zu einem Hydrocephalus occlusus führte. Beide Patienten mussten mit einer osteoklastischen Trepanation, das heißt einer Eröffnung der Schädelkalotte zur Druckentlastung, versorgt werden.

In der folgenden Abbildung (Abbildung 11) ist zu erkennen, ab welchem Tag mit der Heparintherapie begonnen wurde. Bei allen 68 Patienten wurde innerhalb der ersten 4 Tage des stationären Aufenthalts mit der PTT-gesteuerten Heparinisierung begonnen. Abbildung 12 stellt dar, ab welchem Tag der Ziel PTT-Wert erreicht wurde.

**Abb. 11: Beginn der Heparintherapie**



**Abb. 12:** Dauer in Tagen bis zum Erreichen des Ziel-PTT-Wertes von 50 s



Durch Vergleichen von Abbildung 11 mit Abbildung 12 zeigt sich, dass bei 50 der 68 Patienten bereits am ersten Tag mit der Heparinisierung begonnen wurde, jedoch die Dauer bis zum Eintreten der Wirkung der Therapie sehr unterschiedlich war. Bei einer Patientin (Pat. Nr. 3 in Tab. 5) konnte ein AT-III-Mangel als Ursache eines Wirkungsverlustes des Heparins gefunden werden. In diesem Fall wurde der PTT-Wert von 50 Sekunden erst am 5. Tag der Heparinisierung erreicht.

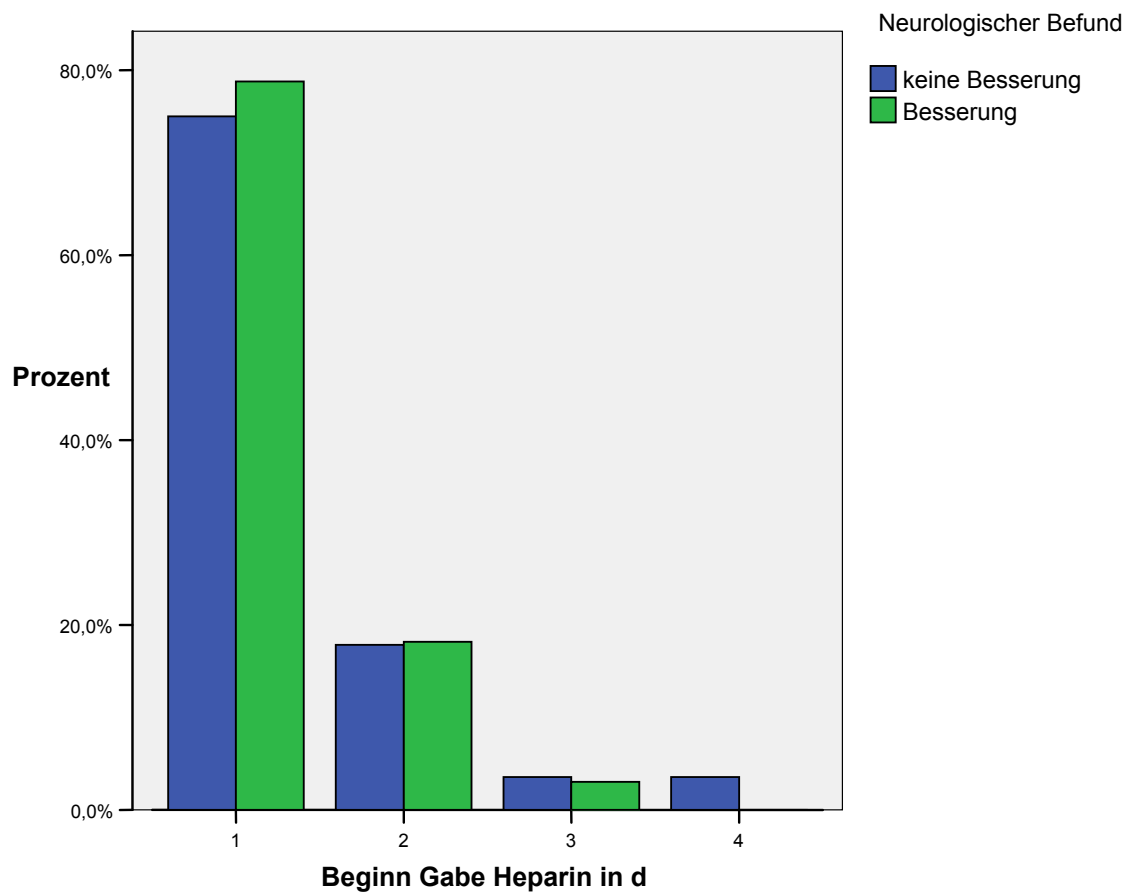
Des Weiteren ist aufgefallen, dass bei insgesamt 18 Patienten (bei diesen wurde keine Thrombolyse durchgeführt) vor Beginn der Heparinisierung in der Klinik eine Bolus-Injektion von 5000 IE Heparin (bei 11 Patienten) bzw. 500 mg Aspisol (bei 7 Patienten) gegeben wurde. Die Ergebnisse der Auswertung zeigen, dass Patienten, welche eine Heparin-Bolusinjektion erhalten haben durchschnittlich etwa einen Tag eher ( $2,00 \pm 1,0$  Tage mit Heparinbolus;  $3,25 \pm 1,7$  Tage ohne Heparinbolus) den Ziel-PTT-Wert erreichten als solche ohne Bolus-Injektion. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

Die Auswertung der Korrelationsanalysen hat gezeigt, dass weder der Beginn der Heparinisierung noch der Zeitpunkt des Erreichens des Ziel-PTT-Wertes einen signifikanten Einfluss auf das *Outcome* (FRBI/BI bzw. NIHSS) oder den neurologischen Befund während des Krankenhausaufenthalts (Darstellung in Abbildung 13) hatte. In den Tabellen 13 und 14 ist dargestellt, bei wie vielen Patienten in Abhängigkeit vom Beginn der Heparintherapie der neurologische Befund sich während des Krankenhausaufenthaltes verschlechterte, und bei wie vielen Patienten Komplikationen aufgetreten sind.

**Tabelle 13: Beginn der Heparintherapie und Befundverschlechterung im Verlauf**

Beginn der Heparin therapie in Tagen	Keine Befund- verschlechterung	Befund- verschlechterung	Gesamt
<b>1</b>	45 (73,8%)	6 (9,8%)	51 (83,6%)
<b>2</b>	7 (11,5%)	1 (1,6%)	8 (13,1%)
<b>3</b>	1 (1,6%)	0 (0%)	1 (1,6%)
<b>4</b>	1 (1,6%)	0 (0%)	1 (1,6%)
<b>Gesamt</b>	54 (88,5%)	7 (11,5%)	61 (100%)

**Abb.13:** Verlauf des neurologischen Befundes während des Krankenhausaufenthaltes in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Heparintherapie



**Tabelle 14:**

Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit des Therapiebeginns mit Heparin

Beginn Heparintherapie in Tagen	Keine Komplikationen	Komplikationen	Gesamt
1	30 (46,2%)	25 (38,5%)	55 (84,6%)
2	6 (9,2%)	2 (3,1%)	8 (12,3%)
3	0 (0%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)
4	0 (0%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)
<b>Gesamt</b>	36 (55,4%)	29 (44,6%)	65 (100%)



Auch die Gabe von 5000 IE Heparin als Bolus konnte das *Outcome* der Patienten nicht signifikant verbessern. Es bestand keine Korrelation zwischen diesen beiden Größen.

Interessanterweise besteht in der Korrelationsuntersuchung ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von 500 mg Aspisol als Bolus zu Beginn der Therapie und der Differenz zwischen BI und FRBI ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,05$ ). Das heißt, dass sich bei Patienten, die diese Therapie erhalten haben, das neurologische *Outcome* im Durchschnitt mehr verbessert, als bei solchen ohne Aspisol.

Die Fortführung der gerinnungshemmenden Therapie konnte bei 58 Patienten untersucht werden und erfolgte bei 55 Patienten mit Falithrom und bei 3 Patienten mit Marcumar. Im Durchschnitt erfolgte die Umstellung von Heparin auf Falithrom (bzw. Marcumar) nach 13,1 Tagen (1-26 Tage). Die Dauer dieser gerinnungshemmenden Therapie betrug durchschnittlich 9,6 Monate (4-21 Monate).

6 Patienten wurden im Anschluss an die Vollheparinisierung direkt auf Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (ASS) in der Dosierung von 300 mg pro Tag bei 3 Patienten und 100 mg bei ebenfalls 3 Patienten eingestellt. In einem Fall erfolgte die Weiterführung der gerinnungshemmenden Therapie mit Clopidogrel (75 mg pro Tag). Unter diesen Patienten befand sich ein Patient, der keinen ischämischen Infarkt erlitten hatte (Pat Nr. 8 in Tabelle 5). Clexane in therapeutischer Dosierung wurde bei einem Patienten eingesetzt. Lediglich bei einem Patienten konnte die Therapie aufgrund von *Non-compliance* nicht fortgesetzt werden.

#### 5.12. Prognose/Outcome

Untersucht wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf das neurologische *Outcome* der Patienten, gemessen durch BI und die Differenz zwischen BI und FRBI (BI: Bestimmung nach der Rehabilitationsmaßnahme bzw. zu einer Kontrolluntersuchung; FRBI: Bestimmung noch während des Akut-Krankenhausaufenthaltes).

Diese Faktoren waren:

- Alter
- Geschlecht
- Gefäßvarianten
- NIHSS, initial
- FRBI
- Gabe von 5000 IE Heparin i. v., initial
- Gabe von 500 mg Aspisol i.v., initial
- Beginn der Heparintherapie
- Dauer Heparintherapie

Für die Faktoren: Alter, Geschlecht, Einweisung ins Krankenhaus, Beginn der Heparintherapie, sowie Dauer der Heparintherapie konnte in der Korrelationsanalyse kein signifikanter Einfluss auf die Prognose der Patienten gefunden werden.

Erwähnenswert jedoch sind die Ergebnisse der Latenz von Symptombeginn bis zur Einweisung ins Krankenhaus. Insgesamt 33 Patienten (46,5%) kamen mit einer Verzögerung von 24 Stunden oder mehr ins Krankenhaus. Die jeweiligen Symptome innerhalb dieses Zeitraumes sind in Tabelle 15 aufgeführt.

**Tabelle 15: Symptome von Patienten mit Latenz bei Krankenhauseinweisung**

Symptom	K	Schwindel	TIA	FP	SS	Sprachstörung
<b>N</b>	15	10	3	1	2	2
<b>[%]</b>	[45,5%]	[30,3%]	[9,1%]	[3,0%]	[6,1%]	[6,1%]
<b>MW in d</b>	10,9	4,2	7,3	5	1	1
<b>Bereich in d</b>	1 – 56	1 - 14	1 - 14	5	1	1

n = Anzahl der Patienten

K= Kopfschmerzen

SS=Sensibilitätsstörung

MW = Mittelwert bis zur Einweisung

TIA= transitorisch ischämische Attacke

d = Tage

FP= faziale Parese

In Tabelle 15 ist ersichtlich, dass 15 der 33 Patienten (45,5%) Kopfschmerzen als Symptom angaben. Gleichzeitig benötigten diese Patienten mit durchschnittlich 10,9 Tagen (1-56 Tage) die längste Zeit bis zur stationären Aufnahme.

Es konnten bei 22 von 67 untersuchten Patienten verschiedene Varianten der Anatomie der Gefäßversorgung festgestellt werden (Abgangsvarianten, Hypoplasien, Versorgungsvarianten). In der Gruppe mit Gefäßvarianten fand sich ein höherer

prozentualer Anteil an Schlaganfallpatienten, allerdings war dies nicht signifikant (Tabelle 16). Die Odds Ratio (OR) für die Untersuchung der Gefäßvarianten betrug 2,1. Das bedeutet, dass Patienten mit einer Gefäßvariante ein 2,1-fach erhöhtes Risiko haben, einen Schlaganfall zu erleiden, gegenüber Patienten mit Normvarianten der Gefäße.

**Tabelle 16:** Auftreten eines Schlaganfalls im Zusammenhang mit Gefäßvarianten

Vorhandensein Gefäßvarianten	Ischämischer Hirnfarkt (%)	Kein ischämischer Hirnfarkt (%)	Gesamt (%)
Keine Gefäß- Variante bei n	32 (71,1%)	13 (28,9%)	45 (100%)
Gefäßvariante Vorhanden bei n	12 (54,5%)	10 (45,5%)	22 (100%)
Gesamt (%)	44 (65,7%)	23 (34,3%)	67 (100%)

n= Anzahl der Patienten

Die Ergebnisse der Untersuchung über die Gabe von Bolusinjektionen (Heparin bzw. Aspisol) sind in Abschnitt 5.11. (Therapie) aufgeführt. Es besteht keine Korrelation zwischen einer Injektion von 5000 IE Heparin als Bolus und dem *Outcome*, jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe eines 500 mg Aspisol als Bolus und dem *Outcome*. Durch diese Maßnahme konnten solche Patienten in einem größeren Umfang neurologische Funktionen wiedererlangen (größere Differenz zw. BI und FRBI) als Patienten mit anderen therapeutischen Maßnahmen.

Weiter zeigte sich, dass ein hoher initialer NIHSS ( $r=-0,71$ ;  $p<0,01$ ) bzw. ein niedriger FRBI ( $r=0,77$ ;  $p<0,01$ ) mit einem schlechterem neurologischem *Outcome* (niedriger BI) verbunden sind. Sowohl eine hohe NIHSS als auch ein niedriger FRBI sprechen für eine schwere Beeinträchtigung des Patienten zu einem frühen Zeitpunkt nach dem Schlaganfall. Wie zu erwarten, stellte sich in der Korrelationsanalyse von NIHSS und FRBI eine negative Korrelation dar ( $r=0,77$ ;  $p>0,01$ ). Zusätzlich konnten Patienten mit hohem initialem NIHSS ( $r=0,69$ ;  $p<0,01$ ) und Patienten mit niedrigem FRBI ( $r=-0,96$ ;  $p<0,01$ ) im Durchschnitt weniger neurologische Funktionen wiedererlangen als Patienten mit initial hohem FRBI bzw. niedrigem NIHSS. Das heißt, dass neurologische *Outcome* der Patienten war abhängig von der Schwere der

durch den Schlaganfall bedingten Funktionsstörungen. Patienten mit geringen neurologischen Funktionsstörungen haben eine bessere Prognose, während Patienten mit schweren Beeinträchtigungen eher eine schlechte Prognose haben.

## 6. Diskussion

Dissektionen der hirnversorgenden Arterien betreffen vornehmlich junge Patienten (Ducrocq et al. 1999, Kühlenbaumer et al. 2004, Schievink 2001). Das Durchschnittsalter beträgt in der Literatur ca. 45 Jahre. In unserer Arbeit lag das Durchschnittsalter in Übereinstimmung mit anderen Studien bei 47 Jahren  $\pm$  12,8 Jahre (24-78 Jahre). Frauen waren mit 45,9  $\pm$  13,8 Jahren im Mittel 1,4 Jahre jünger als Männer (47,3  $\pm$  12,4 Jahre) mit CAD, ebenfalls beschrieben von Arnold et al. (2006).

Auch bezüglich der Geschlechterverteilung konnten wir die Ergebnisse anderer Autoren bestätigen, die besagen, dass Männer bevorzugt Dissektionen der hirnversorgenden Arterien erleiden (Kühlenbaumer et al. 2004). In Jena waren 46 (64,8 %) Männer und 25 (35,2 %) Frauen betroffen.

Die Häufigkeit dieser Erkrankung hat im Zeitraum von 1997 bis 2001 kontinuierlich zugenommen, von 3 auf 12 Patienten pro Jahr, und ist dann ab 2002 bis 2005 wieder auf Werte zwischen 5 und 9 Patienten pro Jahr gesunken. Die scheinbar zunächst stetige Zunahme könnte einerseits die tatsächlichen Verhältnisse aufzeigen, oder aber die Weiterentwicklung der diagnostischen Möglichkeiten in dieser Zeit widerspiegeln. Es kam zu einer Verbesserung der Qualität und somit der Aussagefähigkeit radiologischer Befunde. Folglich konnte häufiger als zuvor die Diagnose einer Dissektion der ACI bzw. der AV gesichert werden. Da in dieser Untersuchung nur Patienten mit eindeutig gesicherter Dissektion einbezogen sind, ist der Anstieg der Inzidenz von 3 Patienten im Jahr 1997 auf 11-12 Patienten in den Jahren 1999-2000 hiermit zu erklären.

Warum die Häufigkeit seit dem Jahr 2002 gesunken ist, soll kurz diskutiert werden. Eine Überlegung war der Zusammenhang mit dem Strukturwandel in Thüringen. Viele junge Menschen wandern aufgrund einer Arbeitsstelle in die alten Bundesländer ab. Somit würde die Größe der Risikogruppe sinken. Jena jedoch ist eine Universitätsstadt und damit – entgegen dem landesweiten Trend – über den Untersuchungszeitraum hinweg relativ „jung“ geblieben. Bevölkerungsstatistiken von Jena bestätigen dies. In den Jahren 2002 bis 2005 ist der Anteil der 30 bis 39-jährigen (14,8%  $\pm$  0,1 %), der 40 bis 49-jährigen (13,8  $\pm$  0,2%) und der 50 bis 59-jährigen (12,5  $\pm$  0,4%) in etwa gleich geblieben ([www.statistik@jena.de](http://www.statistik@jena.de)).

Während in dieser Untersuchung sowohl die Alters- als auch die Geschlechterverteilung den Angaben aus der Literatur entsprachen, zeigten sich

Unterschiede bezüglich der betroffenen Gefäße. Die Studien von Basetti et al. (1996), Dziewas et al. (2003) und Schievink et al. (1993) beschreiben die ACI als das am häufigsten betroffene Gefäß. In der Arbeit von Lee et al. (2006) wird lediglich ein Angleichen der Inzidenzen von Dissektionen beider Arterien beschrieben. Demgegenüber fanden sich in der vorliegenden Arbeit 29 Patienten mit einer Dissektion der ACI, jedoch 43 Patienten mit einer Dissektion der AV. Möglicherweise liegt dies daran, dass 33 % der Dissektionen in unserer Gruppe traumatisch bedingt waren. Die AV verläuft im Unterschied zur ACI eine Teilstrecke innerhalb der seitlichen Wirbelkörperfortsätze, in 95 % von HWK 6 (nur in 3,6 % von HWK 5 und in 1 % von HWK 1) bis zum Durchtritt durch das Foramen magnum in das Schädelinnere (Jackson et al. 2000). Die Nähe dieser knöchernen Strukturen begünstigt bei der Wirkung von exogenen Kräften eine Verletzung der Vertebralarterien. Die ACI ist dagegen im größten Teil ihres Verlaufes von Weichteilen umgeben und somit bei Einwirkung von exogenen Kräften besser geschützt. Lediglich der Durchtritt der Arterie in die Schädelhöhle, der Canalis caroticus, stellt eine Gefahr für Verletzungen der ACI durch umgebende Knochen dar. In den oben genannten Studien wurden aber demgegenüber hauptsächlich spontane Dissektionen untersucht.

Bei den Untersuchungen der Risikofaktoren für Arteriosklerose (Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Hypertonie, Nikotinabusus, Alkoholabhängigkeit) zeigte sich, dass – untypisch für Dissektionen – bei über drei Viertel der 71 Patienten (n=54; 76,1 %) mindestens einer der genannten Risikofaktoren vorlag. Bei 29 Patienten (40,8 %) waren sogar mehrere vaskuläre Risikofaktoren vorhanden. In den Ultraschalluntersuchungen wurden bei 17 Patienten arteriosklerotische Wandveränderungen dargestellt. Die Autoren (Barbour et al. 1994, Grau et al. 1999, Guillon et al. 2003, Konrad et al. 2004, Vila et al. 2003) konnten in ihren Arbeiten keinen Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und Dissektionen finden. Lediglich für Nikotinabusus (OR=1,28) und arterielle Hypertonie (OR=2,08) konnte in der Arbeit von Konrad et al. (2004) ein leicht erhöhtes Risiko nachgewiesen werden. Der Zusammenhang zwischen CAD und Hypertonie wird durch die Studie von Pezzini et al. (2006) bestätigt.

Als vermutlich grundlegende Ursache der Dissektionen wird eine Veränderung im Bindegewebe der Tunica media der Arterienwand angesehen (Brandt et al. 2001,

Grond-Ginsbach et al. 2002, Schievink et al. 1994), die bisher jedoch keiner der bekannten Bindegewebserkrankungen (z. B. Marfan-Syndrom) zugeordnet werden kann. Es liegen also bindegewebsschwache Gefäßwände vor, die im Vergleich zu „gesunden“ Gefäßwänden verletzungsanfälliger sind. Kommt nun ein über längere Zeit bestehender Hypertonus hinzu, so wirkt eine zusätzliche mechanische Belastung auf die Gefäßwand. Unter diesem Gesichtspunkt kann nachvollzogen werden, dass selbst Bagatelltraumen wie Husten oder Niesen einen Einriss der Tunica media/Tunica intima und somit eine Dissektion verursachen. Diese Hypothese wird ähnlich von Rubinstein et al. 2006 beschrieben. Deshalb wäre es für die Zukunft interessant, ob bei allen „spontanen“, vielleicht auch bei manchen traumatischen Dissektionen, eine Veränderung in der Struktur des Bindegewebes der Arterienwände zu finden ist. Die in diesem Zusammenhang durchgeführten Studien (Brandt et al. 1998, 2001) konnten bei 36/65 (55 %) und 17/25 (68 %) Veränderungen im Bindegewebe nachweisen. Bei den Kontrollprobanden konnten solche Veränderungen in keinem Fall nachgewiesen werden. Mittlerweile wurden verschiedene Gene (*ICAM-1*, Gene die für Kollagen kodieren und *MTHFR*-Gen) auf Aberrationen und Polymorphismen untersucht. Es konnten verschiedene Polymorphismen (z.B. E469K bei *ICAM-1*) und Aberrationen festgestellt werden (Kloss et al. 2006, Longoni et al. 2006). Jedoch waren diese stets an verschiedenen Genorten lokalisiert, was auf Heterogenität der Defekte hinweist. Bestätigt wird dies in Fällen von familiär aufgetretener CAD. Auch hier haben Angehörige Veränderungen an verschiedenen Genorten (Martin et al. 2006, Wiest et al. 2006). Klinische Hinweise auf eine Bindegewebserkrankung wie z.B. Überstreckbarkeit der Gelenke, Hyperelastizität und Vulnerabilität der Haut oder Augenanomalien konnten nicht gefunden werden (Dittrich et al. 2007). Möglicherweise besteht also bei einer Vielzahl von Menschen eine genetische Veranlagung, die diese für eine Dissektion der hirnversorgenden Arterien/ eventuell auch anderer Arterien prädisponiert. Die Dissektion an sich kann dann durch verschiedene exogene Einflüsse ausgelöst werden. Fraglich bleibt jedoch auch bei der Annahme einer genetischen Ursache, weshalb die meisten Patienten nur einmal in ihrem Leben eine Dissektion erleiden. In den Studien von Basetti et al. (1996), Leys et al. (1997) und Schievink et al. (1996) konnte bereits nachgewiesen werden, dass das Risiko einer erneuten Dissektion bei Patienten mit hereditären Bindegewebserkrankung höher ist als bei Patienten ohne diese Erkrankungen. Unter diesem Gesichtspunkt stellt sich die Frage, ob bei einigen

der als "spontan" angesehenen Dissektionen nicht doch ein Trauma als Ursache vorliegt. Dies ist in Fällen mit schwieriger bzw. unzureichender Anamneseerhebung (z.B. bei Aphasie) denkbar. Ebenfalls können Patienten sich oft nicht mehr an ein direktes Trauma erinnern.

In Anlehnung an andere Arbeiten haben wir weitere Risikofaktoren für sCAD untersucht. Diese waren: der Homocysteinspiegel (Caso und Gallai 2003, Pezzini et al. 2002), das Vorliegen von Gefäßvarianten (Barbour et al. 1994, Guillon et al. 2000) und Infektionen der oberen Atemwege (Grau et al. 1999, Guillon et al. 2003).

Der Homocysteinspiegel (Normbereich: 5-15  $\mu\text{mol/l}$ ) wurde bei 35 Patienten bestimmt. Bei 4 der 35 Patienten (11,4 %) wurde eine Hyperhomocysteinämie festgestellt. Der Mittelwert lag bei  $9,8 \pm 3,9 \mu\text{mol/l}$  (4,0 -20,4  $\mu\text{mol/l}$ ).

Weiterhin bestand bei 22 der 71 Patienten (31 %) eine Gefäßvariante, welche wiederum mit einem erhöhten Anteil (OR=2,1) an zerebralen Ischämien einging. Kurze Zeit vorher litten 5 der 71 Patienten (7,0 %) an einer Infektion der oberen Atemwege. 11 Patienten (15,5 %) hatten eine Migräneanamnese.

Die Untersuchung der Patienten mit Hypertonie ergab, dass dieser Risikofaktor etwa doppelt so häufig bei Männern (n=17) als bei Frauen (n=8) vorlag. Dies bestätigt die Untersuchungen von Arnold et al. (2006).

Bei 52 Patienten (73,2 %) wurde der Schilddrüsenfunktionsparameter Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH, Thyreotropin, Normbereich: 0,35-4,50 mU/l) bestimmt. Liegt eine hyperthyreote Stoffwechsellage vor, so ist der TSH-Wert im Serum erniedrigt, während die peripheren Schilddrüsenhormone T3 und T4 im Serum erhöht sind. Dies führt zu einem erhöhten Grundumsatz mit Sensibilisierung der Rezeptoren gegenüber Katecholaminen und Glukagon. Weiterhin kommt es zur Stimulation der glatten Muskulatur der Gefäße. Die Folgen sind Tachykardie und Hypertonie. Die Hypertonie ist, wie schon beschrieben, mit einem erhöhten Risiko für CAD verbunden (Konrad et al. 2004).

Andererseits haben Patienten, die an einer Hypothyreose leiden, einen verminderten Grundumsatz. Es kommt zu Gewichtszunahme, Kälteempfindlichkeit, vermehrtem Haarausfall, Obstipation sowie zu Bradykardie und Kardiomegalie. Aufgrund verminderter Utilisation von Lipoproteinen tritt bei einer Hypothyreose häufig eine Erhöhung des Serumcholesterins mit Werten über 300 mg/dl auf, was das Auftreten von Arteriosklerose begünstigt.



In der durchgeführten Untersuchung stellte sich heraus, dass bei keinem der Patienten eine Hypothyreose (Erhöhung des TSH-Werts), jedoch bei 14 Patienten eine Hyperthyreose bzw. an eine latente Hyperthyreose (Erniedrigung des TSH-Werts) vorlag.

Die Werte lagen im Durchschnitt bei  $0,90 \text{ mU/l} \pm 0,7 \text{ mU/l}$  mit einem Minimum bei  $0,02 \text{ mU/l}$  und einem Maximum bei  $2,98 \text{ mU/l}$  und lagen unter dem Durchschnittswert für TSH ( $1,4 \pm 0,1 \text{ mU/l}$ ) in der deutschen Bevölkerung. Möglicherweise sind also Patienten mit einer Hyperthyreose eher gefährdet, eine Dissektion der hirnversorgenden Gefäße zu erleiden, als solche mit einer Hypothyreose oder Patienten, deren Schilddrüsenparameter im Normbereich liegen.

Allerdings kann dieser Zusammenhang anhand unserer Untersuchung nicht bestätigt werden, sondern stellt nur eine Vermutung dar, da eine entsprechende Vergleichsgruppe mit Patienten ohne eine Dissektion fehlt. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Tendenz der Patienten zu einer Hyperthyreose nur ein standortspezifisches Charakteristikum der Einwohner in Jena und Umkreis darstellt. Wichtig wäre außerdem, eine solche Untersuchung bei weiteren Patienten mit einer Dissektion der hirnversorgenden Gefäße prospektiv durchzuführen, um einen solchen Zusammenhang zu bestätigen. Anhand einer einzigen Untersuchung kann dieses Ergebnis auch reiner Zufall sein.

In der Literatur gibt es ebenfalls Hinweise auf die Beteiligung einer Schilddrüsenfunktionsstörung am Auftreten von CAD. In einer Untersuchung von Pezzini et al. (2006) wurde bei Patienten mit sCAD in 31 % der Fälle eine Autoimmunthyreoditis (Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern) festgestellt, während bei Patienten mit ischämischem Insult anderer Genese nur bei 6,9 % eine Autoimmunthyreoditis gefunden werden konnte. Der Anteil dieser Erkrankung in der allgemeinen Bevölkerung lag bei 10-12 % und damit ebenfalls niedriger als in der Gruppe der sCAD-Patienten. Es fanden sich sowohl Patienten mit Hypo- als auch Hyperthyreose, verursacht durch eine Autoimmunthyreoditis. Man geht davon aus, dass diese Erkrankung eine generalisierte Überaktivierung des Immunsystems darstellt. Es werden vermehrt proteolytische Enzyme induziert, was einen vermehrten Abbau extrazellulärer Matrixproteine, auch der Gefäßwände, zur Folge hat. Dissektionen hirnversorgender Arterien können in diesem Ansatz als eine Ausprägung einer generalisierten Autoimmunerkrankung an den Gefäßen betrachtet werden. Unterstützt wird diese Hypothese durch eine Studie, in welcher eine

Erhöhung von proteolytischen Enzymen (Matrix-Metalloproteinasen [MMP] 2 und 9, Elastase) bei sCAD-Patienten, im Vergleich zu Patienten mit ischämischen Infarkt anderer Genese, festgestellt wurde (Guillon et al. 2007). Während bei Patienten mit Dissektion eines Gefäßes nur das Enzym MMP-2 (MW und absolut) erhöht war, wurden bei Patienten mit multiplen Dissektionen höhere Plasmakonzentrationen aller 3 Enzyme gefunden. Weiterhin sprechen die erhöhten CRP-Werte bei sCAD-Patienten (Genius et al. 2005) für das Vorliegen eines allgemein aktivierten Immunsystems. Auch bei spontanen Dissektionen der Koronararterien konnten histopathologisch inflammatorische Infiltrate nachgewiesen werden, was bei iatrogen verursachten Dissektionen nicht der Fall war (Robinowitz et al. 1982). Auch die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen sowohl Abweichungen der Schilddrüsenparameter als auch eine CRP-Erhöhung bei 33 von 64 untersuchten Patienten (51,6 %). Leider konnte aufgrund des retrospektiven Ansatzes dieser Arbeit keine Untersuchung der Schilddrüsenautoantikörper durchgeführt werden. Im Zusammenhang betrachtet, geben die verschiedenen Faktoren die Erhöhung der CRP-Werte, die erhöhten Plasmakonzentrationen proteolytischer Enzyme, das überdurchschnittlich häufige Vorkommen von autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen, aber auch die nachgewiesenen Veränderungen im Bindegewebe der sCAD Patienten Hinweise auf eine Beteiligung einer generalisierte Autoimmunerkrankung bei der Entstehung von Dissektionen. Jedoch sind auch hier weitere prospektive Studien mit größeren Fallzahlen nötig, um diesen Verdacht zu bestätigen oder zu widerlegen.

Betrachtet man nun die Klinik der Patienten mit Dissektionen der hirnversorgenden Arterien, so begann die Symptomatik bei 35 (49,3 %) der Patienten mit Kopfschmerzen. Die Ausführlichkeit der Dokumentation der Anamnese in den Akten variierte. Zudem war bei den Patienten, welche an einer Sprachstörung (Aphasie) litten, die Vorgeschichte nur schwer in Erfahrung zu bringen. Hinzu kommt, dass bei Patienten, welche ein erhebliches neurologisches Defizit aufwiesen, die Erhebung der Kopfschmerzanamnese nicht im Vordergrund stand. Demzufolge ist es wahrscheinlich, dass weitere Patienten Kopfschmerzen als erstes oder sehr frühes Symptom hatten. Die Kopfschmerzen sind oft Vorboten weiterer, meist schwererer Beeinträchtigungen der Patienten infolge zerebraler Durchblutungsstörungen. Dieses

Ergebnis bestätigt die Studien von Baumgartner et al. (2001), Dziewas et al. (2003) und Kuhlenbaumer et al. (2004).

Kopfschmerzen sind ein sehr unspezifisches Symptom. Erst im Zusammenhang mit anderen Symptomen können sie hinweisend auf eine bestimmte Erkrankung sein. Treten Kopfschmerzen bei einem Patienten im Alltag auf, so wird dieser und auch sein betreuender Arzt selten in erster Linie an eine Dissektion denken, erst recht nicht, wenn Kopfschmerzen als alleiniges Symptom einer Dissektion auftreten. Noch schwieriger wird es bei einer spontanen Dissektion ohne Zusammenhang mit einem Trauma. Aus genanntem Grund kommt es bei der Diagnosestellung oft zu erheblichen Verzögerungen. Weiterhin ist zu vermuten, dass es viele Patienten gibt, bei denen die Diagnose einer Dissektion niemals gestellt wird. Somit ist es möglich, dass die angegebene Inzidenz von 1-3/100.000/Jahr tatsächlich eher höher ist.

Ein weiteres Symptom, welches in dieser Studie bei 10 Patienten als erstes Anzeichen einer Dissektion aufgetreten ist, war Schwindel. In 8 Fällen war das betroffene Gefäß die AV. Auch hier fällt eine schnelle Diagnosefindung häufig schwer, da Schwindel ähnlich wie Kopfschmerzen ein häufig geklagtes und nicht selten unspezifisches Symptom ist.

Einige dieser Patienten mit Schwindel oder auch mit Kopfschmerzen erleiden im Verlauf eine TIA oder einen ischämischen Infarkt. Andere haben keine weiteren Symptome als Zeichen einer zerebralen Durchblutungsstörung. Die Dissektion bleibt in solchen Fällen oft unentdeckt. Es ist also auch heute noch sehr schwierig, Patienten mit einer Dissektion frühzeitig zu erkennen. Für die Zukunft wäre es wünschenswert, ein Merkmal zu finden, welches schon in einer frühen Phase Hinweis auf eine stattgefundene Dissektion gibt.

Ähnlich verhält es sich mit dem Auftreten eines Horner-Syndroms, wobei die Schwierigkeit hier eher in der Diagnostik liegt. Das Horner-Syndrom ist definiert mit dem Auftreten einer Miose, Ptose sowie eines Enophthalmus. Oft kommt es jedoch nur zum Auftreten eines partiellen Horner-Syndroms, wobei nicht alle 3 Symptome vorhanden sind. In solchen Fällen kann ein Horner-Syndrom leicht übersehen werden. Ist allerdings die Diagnose einmal gestellt, erfolgt in der Regel eine frühzeitige neurologische Überweisung des Patienten zur weiteren Diagnostik.

In den Studien von Baumgartner et al. (2001), Dziewas et al. (2003) und Mokri et al. (1979) wird ein Horner-Syndrom bei etwa einem Drittel der Patienten beschrieben. In

unserer Studie wurde bei 24 Patienten ein Horner-Syndrom diagnostiziert, was einem Anteil von 33,8 % entspricht und somit die Literaturangaben bestätigt.

Insgesamt verursachte die Dissektion bei 59 der 71 Patienten (83,1 %) einen ischämischen Infarkt. Das Ergebnis dieser Studie hat die Untersuchungen der Autoren Fisher et al. (1978), Hart und Easton (1983), sowie Lee et al. (2006) nicht bestätigt, dass Dissektionen der AV (in über 90 %) häufiger als Dissektionen der ACI (in 50-90 %) zu zerebralen Ischämien führen. In der aktuellen Untersuchung kam es in 89,7 % der ACID und in nur 76,7 % der AVD zu zerebralen Ischämien. Dieser Unterschied lässt sich nur schwer erklären. Möglicherweise ist die Anzahl der Patienten (n=29) mit ACID in der vorliegenden Arbeit zu gering.

Es zeigten sich, wie von Koch et al. 2005 beschrieben, keine Unterschiede der Klinik zu Schlaganfällen, die durch Arteriosklerose verursacht sind. Weiterhin zeigte die Untersuchung, dass Patienten mit einer Gefäßvariante ein 2,1-fach erhöhtes Risiko hatten, im Gegensatz zu solchen mit Normvarianten der hirnversorgenden Arterien. Möglicherweise sind z. B. bei Patienten mit Hypoplasien von Gefäßen die Umgehungskreisläufe bei Verschluss des dominanten Gefäßes nicht suffizient, um die nötigen Perfusionsdruck aufrecht zu erhalten. In diesen Fällen würde es jedoch zu hämodynamisch verursachten ischämischen Insulten kommen. Diese sind, wie bereits erwähnt, eher selten bei zerebralen Insulten aufgrund von CAD.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Klinik bei CAD durchaus vielfältig sein kann, was eine Schwierigkeit für die Diagnostik dieses Krankheitsbildes darstellt.

Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt ausführlich erläutert, wird die Diagnose einer Dissektion der hirnversorgenden Arterien unterschiedlich schnell gesichert. In diesem Zusammenhang stellten wir uns die Frage, ob Patienten, die frühzeitig eine Therapie mit Heparin erhalten, gegenüber denen mit einem späten Beginn dieser Therapie bzw. ohne antikoagulatorische Therapie, ein besseres neurologisches *Outcome* haben.

In der Absicht vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden die Befunde und Fähigkeiten der Patienten zu Beginn des Klinikaufenthaltes mit dem FRBI, und nach der stationären Rehabilitation bzw. bei Kontrolluntersuchungen mit Hilfe des BI bestimmt. Hierbei stellte sich heraus, dass die Ausprägung der Symptomatik sehr unterschiedlich war. Demzufolge hatten die Patienten sehr verschiedene Ausgangssituationen und waren nur schwer miteinander zu vergleichen. Patienten mit blander Symptomatik kamen häufig später in die Klinik und wurden später

therapiert als solche mit großen zerebralen Ischämien. Deshalb wurden die einzelnen Patienten für diesen Teil der Untersuchung in 2 Untergruppen eingeteilt. Die erste Gruppe (n=39) wies einen FRBI von 100 Punkten auf. Diese Patienten hatten keine relevanten Beeinträchtigungen, und somit auch nicht die Möglichkeit sich durch eine Therapie statistisch fassbar zu verbessern. Da es in dieser Gruppe nicht zu einer Verschlechterung des Befunds gekommen ist, wurden diese Patienten unter dem Gesichtspunkt des Beginns der Heparintherapie nicht berücksichtigt.

Die zweite Gruppe (n=32) umfasste Patienten mit einem FRBI von -100 bis 99 Punkten und wurde hinsichtlich der Veränderung des FRBI/BI in Abhängigkeit vom Beginn der Heparintherapie untersucht. Bei allen Patienten wurde die Therapie innerhalb der ersten 4 Tage nach Einlieferung in das Krankenhaus begonnen. Es stellte sich entgegen den Erwartungen kein signifikanter Unterschied bezüglich des *Outcomes* dieser Patientengruppen dar. Allerdings muss auch hier auf die Einschränkungen der Aussagekraft hingewiesen werden. Die Patientengruppen umfassten nur eine kleine Anzahl von Probanden. Weiterhin haben die unterschiedliche Anzahl und Ausprägung von Komplikationen das Ergebnis beeinflusst.

In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob eine PTT-wirksame Heparintherapie tatsächlich das Mittel der Wahl zur Behandlung von Dissektionen in der Akutphase darstellt, oder ob eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (z.B. ASS) ausreichend bzw. gleichwertig ist (vgl. hierzu z.B. Lyrer [2005] Norris [2005] und Geoffrey et al. [2005]). Aber auch hier fehlen randomisierte, kontrollierte, prospektive Studien. Ein Grund für diese Erwägung liegt darin, dass theoretisch durch die Heparintherapie eine Vergrößerung des Wandhämatoms in der Arterienwand verursacht werden kann. In der Praxis ist dies jedoch nicht belegt. Weiterhin ist die Sicherheit der Embolieprophylaxe durch Thrombozytenaggregationshemmer noch nicht eindeutig nachgewiesen, und eine solche Studie könnte möglicherweise mit einem erhöhten Risiko dieser Patientengruppe einhergehen.

Entsprechend akzeptierter Vorgehensweisen, die sich dann auch in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie niedergeschlagen haben, wurden auch in Jena alle Patienten ohne Kontraindikationen (n=68; 95,8 %) heparinisiert. Bei einem Patienten wurde die schon bestehende Behandlung mit Falithrom weitergeführt. Bei den verbliebenen 2 Patienten konnte aufgrund einer osteoklastischen Trepanation

eine Therapie mit Heparin nicht durchgeführt werden. In Übereinstimmung mit den oben genannten Autoren fand sich auch in unserer Gruppe kein Patient, dessen Situation sich aufgrund der Therapie mit Heparin verschlechtert hätte. Ebenfalls kam es bei keinem der Patienten unter dieser Therapie zu einer intrazerebralen Blutung. Dies bestätigt, dass die Heparintherapie bei korrekter Indikationsstellung und stringenter Überwachung der Gerinnungsparameter ein sicheres Verfahren zur Prophylaxe von thrombembolischen Komplikationen hirnversorgender Gefäße ist.

In unserer Untersuchung erstreckte sich die Zeitspanne bis zum Wirkungseintritt (Steigerung des PTT-Wertes auf das 2-3 fache), von 1 Tag bis zu 7 Tagen nach Therapiebeginn. Auch in dieser Untersuchung erlitten 2 Patienten einen ischämischen Infarkt. Entsprechend den PTT-Werten der beiden Patienten (56,3 s und 62,7 s) war eine suffiziente Antikoagulation zum Zeitpunkt des Auftretens der Ischämien gegeben. Diese beiden Patienten, ein Mann (44 Jahre) und eine Frau (41 Jahre) hatten nach 3 und nach 4 Tagen einen erneuten Infarkt. Die Ätiologie der Dissektion war bei Patient Nr. 20 in Tab. 5 ein Verkehrsunfall und bei Patient Nr. 69 in Tab. 5 spontan.

Insgesamt wurde bei 56 Patienten (82,4 %) der Verlauf des PTT-Wertes untersucht. Bei 45 Patienten (66,2 %) wurde innerhalb von 4 Tagen (Tag 1: n= 3, Tag 2: n=12, Tag 3: n=11, Tag 4: n=19) ein PTT-Wert von 50 s erreicht. 20 Patienten erreichten diesen Wert erst nach 5-8 Tagen (Tag 5: n=6, Tag 5:n=7, Tag 7: n=4, Tag 8: n=2). Bei allen Patienten (n=11), die zu Beginn der Heparintherapie eine Bolusinjektion von Heparin erhalten hatten, wurde innerhalb von 3 Tagen ein PTT-Wert von 50 s (Tag 1: n=5, Tag 2: n=1, Tag 3: n=5) erreicht, ohne dass es zu einer intrazerebralen Blutung gekommen wäre. Im Mittel erreichten so therapierte Patienten 1,3 Tage früher den Ziel-PTT-Wert, was statistisch signifikant war ( $p<0,05$ ). Demzufolge ist anzunehmen, dass die Bolusinjektion von Heparin zu Beginn den Wirkungseintritt der anschließenden Heparinisierung beschleunigt.

Durch die Bolusinjektion von 500 mg Aspisol konnte die Differenz BI-FRBI signifikant vergrößert werden ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ). Somit zeigte sich ein positiver Einfluss der Aspisolgabe auf das neurologische Outcome. Bei diesen Patienten zeigte sich eine weitgehende Regredienz der Symptome. Vielleicht ist gerade in der Frühphase, ähnlich wie bei einem akuten Myokardinfarkt, diese Bolusinjektion von Bedeutung, um die Bildung neuer Thromben zu verhindern. Beim akuten Myokardinfarkt ist die Verbesserung der Prognose hierdurch bereits nachgewiesen in der ISIS 2-Studie:

*„Wenig Beachtung fand bisher die Verzögerung bis zur Verabreichung von Azetylsalizylsäure beim akuten Myokardinfarkt. Dies, obwohl damit ein ähnlich hoher Nutzen erreicht werden kann wie mit einer Thrombolyse“* (Baigent C et al. 1998). Die beiden Patienten, welche im Verlauf einen ischämischen Infarkt erlitten, hatten eine solche Bolusinjektion nicht erhalten. Auch dieser Zusammenhang bedarf genauerer Untersuchungen.

Während die Behandlung in der Akutphase recht einheitlich durchgeführt wurde, gab es bei der Folgetherapie verschiedene Therapiestrategien. Die große Mehrheit der Patienten wurde entsprechend dem damals üblichen Vorgehen, das inzwischen in den Leitlinien der DGN Niederschlag gefunden hat, zunächst überlappend mit Falithrom antikoaguliert. Die Dauer betrug im Mittel jedoch länger als die von Schievink et al. 2000 oder in den Leitlinien der DGN beschriebenen 3 Monate. In einem Teil der Fälle war dies eine Reaktion auf die erneute Kontrolle des Gefäßbefundes. Im Anschluss an die Falithromtherapie erfolgte in 28 von 55 Fällen (50,9 %) die Umstellung auf einen Thrombozytenaggregationshemmer (ASS bzw. Clopidogrel). Bei einem Patienten wurde die gerinnungshemmende Therapie vollkommen abgesetzt. Leider war es nicht möglich, den weiteren Verlauf der Therapie im gleichen Umfang nachzuvollziehen, da die Anzahl der Patienten, die zu weiteren Nachuntersuchungen erschienen, zunehmend abnahm.

Kommt ein Patient mit den klinischen Zeichen einer zerebralen Durchblutungsstörung (Sensibilitätsstörung, Lähmung, Sprachstörung, Bewusstseinsstörung oder Seh-, Gleichgewichts- bzw. Koordinationsstörung) in die Klinik, so kommen verschiedene diagnostische Möglichkeiten zur Anwendung, um die Diagnose und das Ausmaß einer eventuell stattgehabten zerebralen Ischämie zu sichern. Durch die Anamneseerhebung erhält man bereits ohne technische Hilfsmittel erste Hinweise auf die Lokalisation und möglicherweise sogar die Ursache eines solchen Ereignisses. In jedem Fall wird frühzeitig eine Bildgebung, entweder mittels CT oder möglichst mittels MRT durchgeführt. Dies ist wichtig, um unverzüglich eine intrazerebrale Blutung auszuschließen. Gleichzeitig kann mittels MRT bereits sehr früh festgestellt werden, ob es zu einem ischämischen Infarkt gekommen ist. Außerdem können Gefäßverschlüsse bzw. -stenosen durch MRT- bzw. CT-Angiographie diagnostiziert werden. Trotzdem stellt auch heute noch die Beurteilung der Gefäßsituation mit Hilfe des Ultraschalls in den Händen des erfahrenen

Untersuchers eine Möglichkeit dar, schnell und auch kostengünstig verlässliche Aussagen über die hirnversorgenden intra- und extrakraniellen Gefäße zu treffen. Weitere Vorteile des Ultraschalls sind die Möglichkeit der Wiederholung, da es eine nicht-invasive und strahlenfreie Untersuchung ist. Im Hinblick auf die Dissektion der hirnversorgenden Gefäße zeigte sich auch in unserer Arbeit der Nutzen dieser Methode. Bei 16 Patienten konnte allein durch eine Ultraschalluntersuchung der Gefäße des Halses eine Dissektion diagnostiziert werden. Ein Nachteil der Ultraschalluntersuchung ist die Abhängigkeit der Qualität von der Erfahrung und dem Können des Untersuchers und eine unzureichend genaue Diagnostik der intrakraniellen Gefäßabschnitte. Deshalb ist in Jena bei allen Patienten die definitive Diagnose mittels MRT gestellt worden. In lediglich 5 Fällen (7 %) konnte die Diagnose erst durch eine Angiographie gesichert werden (je 1 Dissektion in den Jahren 1998, 1999, 2001 und 2 im Jahr 2002).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die MRT das Mittel der Wahl zur Sicherung der Diagnose darstellt. Dies entspricht der empfohlenen Vorgehensweise der DGN. Für die Kontrolle des Lokalbefundes hingegen hat die Ultraschalluntersuchung einen hohen Stellenwert. Insgesamt wurde die Diagnose nach Einlieferung ins Krankenhaus zügig gestellt, im Mittel nach 2,6 Tagen. Bei 38 Patienten (53,4 %) wurde die Diagnose bereits am ersten Tag gestellt und bei weiteren 18 Patienten (25,4 %) am zweiten Tag.

Im Gegensatz dazu kam es im ambulanten Bereich zu erheblichen Verzögerungen bis zur Einweisung ins Krankenhaus. Beispielsweise wurden Patienten mit Sehstörungen oder Schwindel zunächst zum Augen- oder HNO-Arzt überwiesen. Andere Patienten suchten verständlicherweise beim Auftreten von Kopfschmerzen nicht sofort einen Arzt auf. Häufig wurden erste Symptome auch auf Verspannungen im Bereich der Halswirbelsäule zurückgeführt. Insgesamt 33 Patienten (46,5 %) kamen mit einer Latenz von mehr als 24 Stunden nach Auftreten des ersten Symptoms in die Klinik. Die mittlere Dauer bis zur Einweisung ins Krankenhaus betrug 7,2 Tage (1-56 Tage). Dieses Ergebnis bestätigt die Untersuchung von Arnold et al. (2006), in der Patienten mit Kopfschmerzen als alleiniges Symptom einer CAD untersucht wurden. In dieser Studie betrug die mittlere Zeitdauer von Symptombeginn bis zur Diagnose fast identisch zu dieser Studie 7 Tage (4 Stunden bis 29 Tage). Auch in dieser Untersuchung hatten 15 der 33 Patienten (45,5 %) Kopfschmerzen und 10 Patienten (30,3 %) Schwindel.



Um die Prognose von Patienten mit Dissektion in Zukunft weiter zu verbessern, wäre gerade dieser Zeitraum vom Auftreten erster Symptome bis zur Einweisung ins Krankenhaus ein wichtiger Ansatzpunkt. Dieser Zeitraum könnte möglicherweise durch Schulung/Aufklärung der Bevölkerung wie auch von Hausärzten über Schlaganfälle generell weiter verkürzt werden. Solche Informationskampagnen sollten – um gerade auch jüngere Menschen anzusprechen, die sich nicht für Schlaganfall-gefährdet halten – die Tatsache einschließen, dass auch nach einem leichten (Bagatell-)Trauma Kopfschmerzen in Verbindung mit Gefühlsstörungen, Sehstörungen, Sprachstörungen oder Schwindel Hinweise für einen durch Dissektion verursachten Schlaganfall sein können. Besondere Aufmerksamkeit sollte bei Patienten mit erstmalig aufgetretenen Kopfschmerzen gewährleistet sein. Da besonders junge Menschen betroffen sind, fällt es auch Ärzten oft schwer in diesem Zusammenhang an einen drohenden Schlaganfall zu denken.

Manche Autoren beschreiben einheitlich eine gute Prognose der CAD (z.B. Schienvink et al [1996]). Auch in der vorliegenden Arbeit war der Verlauf der Erkrankung in der Regel sehr günstig. Bei allen Patienten konnte zunächst eine Verbesserung des neurologischen Defizits beobachtet werden. Deutliche Fortschritte konnten durch eine stationäre Rehabilitation erzielt werden. Auch wenn nicht alle Funktionen wieder erworben werden können, so lernen die meisten Patienten doch, mit diesen Einschränkungen den Alltag zu bewältigen. Auch in unserer Untersuchung wurden die größten Fortschritte während der Rehabilitation erzielt. Hiermit bestätigt sich die Bedeutung einer Anschlussheilbehandlung. Diese Gelegenheit der Prognoseverbesserung sollte auf keinen Fall ungenutzt bleiben.

Wir fanden in Übereinstimmung mit einer weiteren Untersuchung (Arnold et al., 2006), dass das *Outcome* der Patienten mit dem initialen NIHSS korreliert.

## 7. Schlussfolgerungen

Aus den hier dargestellten Untersuchungen ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

1. Die Inzidenz von CAD wird auf 0,5-3,1/100.000/Jahr geschätzt. Wenn für die Klinik für Neurologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena das Einzugsgebiet für Schlaganfälle junger Patienten (die Dissektionen einschließen) mit 200.000 Einwohnern angenommen wird, ergibt sich für den Untersuchungszeitraum eine durchschnittliche Inzidenz von 4/100.000/Jahr. Da Dissektionen der hirnersorgenden Arterien auch asymptomatisch oder nur mit blander Symptomatik verlaufen können, ist zu vermuten, dass die tatsächliche Inzidenz noch höher ist.
2. Als Ursache der Entstehung von spontanen Dissektionen sind heterogene, genetisch bedingte Bindegeweberkrankung/Autoimmunerkrankung zu vermuten. Anhaltspunkte hierfür sind: Männer sind häufiger betroffen als Frauen (z.B. X-chromosomal-rezessiver Erbgang oder multifaktorieller Erbgang); Dissektionen können durch Bagateltraumen (Husten, Niesen) ausgelöst werden; Dissektionen treten hauptsächlich bei jungen Menschen auf (mit einem Maximum in der 5. Lebensdekade).
3. Dissektionen der hirnersorgenden Arterien können zu Thrombenbildung mit konsekutiver Embolie führen. Um einen ischämischen Infarkt primär bzw. sekundär zu verhindern, ist eine gerinnungshemmende Therapie notwendig. Derzeit ist die PTT-wirksame Heparinisierung das Mittel der Wahl. In Zukunft wird diese Vorgehensweise möglicherweise durch Thrombozytenaggregationshemmer ersetzt werden. Endovaskuläre und chirurgische Therapieoptionen werden voraussichtlich auch in Zukunft nur in Einzelfällen als Alternative bei Versagen der konservativen Therapie und bei speziellen Konstellationen in Frage kommen.
4. Um die Prognose dieser Patienten weiter zu verbessern, ist es wichtig, die Diagnose einer Dissektion so frühzeitig wie möglich zu stellen. Hier sind vor allem im ambulanten Bereich und in der Bevölkerung durch Aufklärungskampagnen noch Kapazitäten zur Beschleunigung vorhanden.
5. Es müsste genauer untersucht werden, ob eine initiale Bolus-Injektion von 5000-10000 IE Heparin – oder heutzutage auch der primäre Einsatz niedermolekularer Heparine – sinnvoll ist. Weiterhin wäre gemäß den hier

dargestellten Befunden prospektiv zu prüfen, ob Aspisol, entsprechend den Leitlinien bei einem akuten Myokardinfarkt, sinnvoll ist.

6. Ist es durch die Dissektion zu einem ischämischen Infarkt gekommen, konnte bestätigt werden, dass Patienten mit funktionellen Ausfällen von einer stationären Rehabilitation profitieren, wobei das *Outcome* mit dem initialen NIHSS korreliert.

## 8. Literatur- und Quellenverzeichnis

Adkins AL, Zelenock GB, Bendick PJ, Shanley CJ. Duplex ultrasound recognition of spontaneous carotid dissection – A case report and review of the literature. *Vasc Endovasc Surg.* 2004;38:455-460.

Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation.* 2003; 108: 161–165.

Alecu C, Fortrat JO, Ducrocq X, Vespignani H, de Bray JM. Duplex scanning diagnosis of internal carotid artery dissections. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:441-447.

Anson J, Crowell RM. Cervicocranial arterial dissection. *Neurosurgery* 1991;29:89-96.

Arnold M, Boussier MG, Fahrni G, Fisher U, Georgiadis D, Gandjour J, Benninger D, Sturzenegger M, Mattle HP, Baumgartner RW. Vertebral artery dissection. Presenting findings and predictors of outcome. *Neurology* 2006;26:67:1050-1052.

Arnold M, Cumurciuc R, Stapf C, Favrole P, Berthet K, Boussier MG. Pain as the only symptom of cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 1021-1024.

Arnold M, Kappeler L, Georgiadis D, Berthet K, Keserue B, Boussier MG, Baumgartner RW. Gender differences in spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 2006;67:1050-1052.

Arnold, M., Nedeltchev K., Sturzenegger M., Schroth G., T. J.Loher, Stepper F., Remonda L., Bassetti C., Mattle H. P. Thrombolysis in patients with acute stroke caused by cervical artery dissection: analysis of 9 patients and review of the literature. *Arch. Neurol.* 2002;59:549-553.

Bachmann R, Nassenstein I, Kooijman H, Dittrich R, Stehling C, Kugel H, Niederstadt T, Kühlenbaumer G, Ringelstein EB, Kramer S, Heindel W. High-resolution magnetic resonance imaging (MRI) at 3.0 Tesla in the short-term follow-up of patients with proven cervical artery dissection. *Investigative Radiology* 2007;42:460-466.

Baigent C, Collins R, Appley P, Parish S, Sleight P, Peto R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ* 1998;2;316(7141):1337-1343.

Barbour PJ, Castaldo JE, Rae-Grant AD, Gee W, Reed JF III, Jenny D, Longennecker J. Internal carotid artery redundancy is significantly associated with dissection. *Stroke* 1994;25: 1201-1206.

Bassetti C, Carruzzo A, Sturzenegger M, Tuncdogan E. Recurrence of cervical artery dissection: a prospective study of 81 patients. *Stroke* 1996;27: 1804-1807.

Baumgartner RW, Arnold M, Baumgartner I, Mosso M, Gonner F, Studer A et al. Carotid dissection with and without ischemic events: local symptoms and cerebral artery findings. *Neurology* 2001;57(5):827-832.

Beltzky V, Nadareishvili Z, Lynch JDO, Shuaib A, Woolfenden A, Norris JW; for the Canadian Stroke Consortium. Cervical arterial dissection: Time for a therapeutic trial? *Stroke* 2004;34;2856-2860.

Benninger DH, Georgiadis D, Kremer C, Studer A, Nedeltchev K, Baumgartner RW. Mechanism of ischemic infarct in spontaneous carotid dissection. *Stroke* 2004;35(2):482-485.

Berger MS, Wilson CB. Intracranial dissecting aneurysm of the posterior circulation: report of six cases and review of the literature. *J Neurosurg.* 1984;61:882-894.

Biousse V, D'Anglejan-Chatillon J, Massiou H, Bousser MG. Head pain in non-traumatic carotid artery dissection: a series of 65 patients. *Cephalgia* 1994;14(1):33-36.

Biousse V, D'Anglejan-Chatillon J, Touboul PJ, et al. Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissection: A series of 80 patients. *Stroke* 1995;26:235-239.

Biousse V, Schaison M, Touboul PJ, D'Anglejan-Chatillon J, Bousser MG. Ischemic optic neuropathy associated with internal carotid artery dissection. *Arch Neurol.* 1998;55:715-719.

Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med.* 2002; 252: 283–294.

Bostrom K, Liliequist B. Primary dissecting aneurysm of the extracranial part of the internal carotid and vertebral arteries. Areport of three cases. *Neurology* 1967;17:179-186.

Bougousslavsky J, Despland PA, Regli F. Spontaneous carotid dissection with acute stroke. *Arch Neurol* 1987;44:137-140.

Brandt, T., L. Caplan. Spontaneous arterial dissection. Current Treatment Options in *Neurology* 2001;3:463-469.

Brandt T, Hausser I, Orberk E, Grau A, Hartschuh W, Anton-Lamprecht I, Hacke W. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections. *Ann Neurol.* 1998;44: 281-285.

Brandt T, Orberk E, Weber R, Werner I, Busse O, Muller BT, Wigger F, Grau A, Grond-Ginsbach C, Hausser I. Pathogenesis of cervical artery dissections: association with connective tissue abnormalities. *Neurology* 2001;57:24-30.

Calvet D, Boutouyrie P, Touze E, Laloux B, Mas JL, Laurent S. Increased stiffness of the carotid wall material in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Stroke* 2004;35: 2078-2082.

Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A; PROSIT Study Group. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 2007;369:299.

Caplan LR. Caplan's stroke: a clinical approach, third edition. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000:295-302.

Caplan LR. Posterior circulation disease. Clinical findings, diagnosis, and management. Cambridge, MA: Blackwell Science, 1996.

Caplan LR, Baquis G, Pessin MS, et al. Dissecting intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 1977;8:407-415.

Caplan LR, Biousse V. Cervicocranial arterial dissections. *J Neuroophthalmol*. 2004;24:299-305.

Caplan LR, Zarins C, Hemmatti M. Spontaneous dissection of the extracranial vertebral artery. *Stroke* 1985;16:1030-1038.

Caso V, Gallai V. Why should mild hyperhomocysteinemia be responsible for CAD? *Stroke* 2003;34:e209.

Caso V, Paciaroni M, Corea F, Hamam M, Milia P, Pelliccioli GP, Parnetti L, Gallai V. Recanalization of cervical artery dissection: Influencing factors and role in neurological outcome. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:93-97.

Chisholm N, Gillett G. The patient's journey: Living with locked-in syndrome. *BMJ* 2005;331:94-97.

Czechowsky D, Hill MD. Neurological outcome and quality of life after stroke due to vertebral artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:192-197.

d'Anglejan-Chatillon J, Ribeiro V, Mas JL, Youl BD, Bousser MG. Migraine –a risk factor for dissection of cervical arteries. *Headache* 1989;29: 560-561.

De Bray JM, Pautot V, Vielle B, Pasco A, Lhoste P, Dubas F. Fibromuscular dysplasia may herald symptomatic recurrence of cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:448-452.

Delank HW, Gehlen W. Thieme. 2004. Neurologie; 10. Auflage. Stuttgart: Georg-Thieme Verlag;S. 131.

Derex L, Nighoghossian N, Hermier M, et al. Intravenous tPA in acute ischemic stroke related to internal carotid artery dissection. *Stroke* 2000;31:301.

Dittrich R, Heidbreder A, Rohsbach D, Schmalhorst J, Nassenstein I, Maintz D, Ringelstein EB, Nabavi DG, Kuhlenbaumer G. Connective tissue and the vascular phenotype in patients with cervical artery dissection. *Neurology* 2007;68;2120-2124.

Dittrich R, Rohsbach D, Heidbreder A, Heuschmann C, Nassenstein I, Bachmann R, Ringelstein E, Kuhlenbaumer G, Nabavi D. Mild mechanical traumas are possible risk factors for cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:275-281.

Djouhri H, Guillon B, Brunereau L, et al. MR angiography for the long-term follow-up of dissecting aneurysms of the extracranial internal carotid artery. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1137-1140.

Donnan GA, Davis SM. Extracranial arterial dissection Anticoagulation is the treatment of choice. *Stroke* 2005;36:2045.

Dreier JP, Lurtzing F, Kappmeier M, Bohner G, Klingebiel R, Leistner S, Einhaupl K, Schielke E, Valkueza J. Delayed occlusion after internal carotid artery dissection under heparin. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:296-303.



Droste DW, Junker K, Stogbauer F, Lowens S, Besselmann M, Braun B, Ringelstein EB. Clinically silent circulating microemboli in 20 patients with carotid artery dissection. *Cerebrovasc Dis.* 2001;12:181-185.

Ducrocq X, Lacour JC, Debouverie M, Bracard S, Girard F, Weber M. Cerebral ischemic accidents in young subjects. A prospective study of 296 patients aged 16 to 45 years. *Rev Neurol (Paris)* 1999;155(8):575-282.

Dudich K, Bhadelia R, Srinivasan J. Anomalous vertebral artery origin may be an independent risk factor for arterial dissection. *Eur J Neurol* 2005;12:571-572.

Dziewas R, Konrad C, Dräger B, Evers S, Besselman M, Lüdemann P et al. Cervical artery dissection – clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *J Neurol* 2003;250(10):1179-1184.

Eachempati SR, Vaslef SN, Sebastian MW, Reed RL. Blunt vascular injuries of the head and neck: Is heparinization necessary? *J Trauma* 1998;45:997-1004.

Ehrenfeld WK, Wylie EG. Spontaneous dissection of the internal carotid artery. *Arch Surg* 1976;111:1294-1330.

Evans RW, Mokri B. Headache in cervical artery dissection. *Headache* 2002;42:1061-1063.

Fisher CM, Ojemann RG, Roberson GH. Spontaneous dissection of cervico-cerebral arteries. *Can J Neurol Sci* 1978;5: 9-19.

Friedman A, Drake CG. Subarachnoid hemorrhage from intracranial dissecting aneurysm. *J Neurosurg.* 1984;60:325-334.

Friedman WA, Day AL, Quisling RG, et al. Cervical carotid dissecting aneurysms. *Neurosurgery* 1980;7:207-214.

Frigerio S, Buhler R, Hess CW, Sturzenegger M. Symptomatic cluster headache in internal carotid artery dissection-consider anhidrosis. *Headache* 2003;43:896-900.

Genius J, Dong-Si T, Grau AP, Lichy C. Postacute C-reactive protein levels are elevated in cervical artery dissection. *Stroke* 2005;36:e42-e44.

Giroud M, Fayolle H, Andre N, et al. Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1443.

Gomori Jm, Grossman RI, Goldberg HI, Zimmerman RA, Bialianuk LT. Intracranial hematomas: imaging by high field MR. *Radiology* 1985;157:87-93.

Grau AJ, Brandt T, Buggle F, Orberk E, Mytilineos J, Werle E, Conrad T, Krause M, Winter R, Hacke W. Association of cervical artery dissection with recent infection. *Arch Neurol* 1999;56:851-856.

Grond-Ginsbach C, Engelter S, Werner I, Hausser I, Muller US, Brandt T, Lyrer P. Alpha-1-antitrypsin deficiency alleles are not associated with cervical artery dissections. *Stroke* 2000;31:1935-1938.

Grond-Ginsbach C, Thomas-Feles C, Werner I, Weber R, Wigger F, Hausser I, Brandt T. Mutations in the tropoelastin gene (ELN) were not found in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Stroke* 2000;31:1935-1938.

Grond-Ginsbach C, Weber R, Haas J, Orberk E, Kunz S, Busse O, Hausser I, Brandt T, Wildemann B. Mutations in the *COL5A1* coding sequence are not common in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Stroke* 1999;30:1887-1890.

Grond-Ginsbach C, Wigger F, Morcher M, von Pein F, Grau A, Hausser I, Brandt T. Sequence analysis of the *COL5A2* gene in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Stroke* 2002;58:1103-1105.

Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Anticoagulations for acute ischaemic stroke. Cochrane Library;2004, Issue 2. Guillon B, Berthet K, Benslamia L, Bertrand M, Bousser MG, Tzourio C. Infection and the risk of spontaneous cervical artery dissection: a case-control study. Stroke. 2003;34:e79-81.

Guillon B, Levy C, Bousser MG. Internal carotid artery dissection: an update. J Neurol Sci 1998;153:146-158.

Guillon B; Peynet J; Bertrand Ma; Benslamia L; Bousser MG, Tzourio C Do extracellular-matrix-regulating enzymes play a role in cervical artery dissection? Cerebrovas Dis. 2007;23:299-303.

Guillon B, Tzourio C, Biousse V, Adrai V, Bousser MG, Touboul PJ. Arterial wall properties in carotid artery dissection: an ultrasound study. Neurology 2000;55:663-666.

Haldeman, S., F. J. Kohlbeck, M. McGregor (1999): Risk factors and precipitating neck movements causing vertebrobasilar artery dissection after cervical trauma and spinal manipulation. Spine 24, 785-794.

Haneline M, Croft A, Frishberg BM. Association of internal carotid artery dissection and chiropractic manipulation. The Neurologist 2003;9:35-44.

Hart RG, Easton JD. Dissections of cervical and cerebral arteries. Neurol Clin 1983;1: 155-182.

Hausser I, Muller U, Engelter S, Lyrer P, Pezzini A, Padovani A, Moormann B, Busse O, Weber R, Brandt T, Grond-Ginsbach C. Different types of connective tissue alterations associated with cervical artery dissections. Acta Neuropathol (Berl) 2004;107: 509-514.

Hennerici M, Steinke W, Rautenberg W. High-resistance Doppler flow pattern in extracranial carotid dissection. Arch Neurol 1989;46:670-672.

Hosoya T, Adachi M, Yamaguchi K, Haku T, Kayama T, Kato T. Clinical and neuroradiological features of intracranial vertebrobasilar artery dissection. *Stroke* 1999;30:1083-1090.

Hosoya T, Watanabe N, Yamaguchi K, Kubota H, Onodera Y. Intracranial vertebral artery dissection in Wallenberg syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15:1161-1165.

Iwama T, Andoh T, Sakai N, Iwata T, Hirata T, Yamada H. Dissecting and fusiform aneurysms of vertebro-basilar systems: MR imaging. *Neuroradiology* 1990;32:272-279.

Jackson RS, Wheeler AH, Darden BV. Vertebral artery anomaly with atraumatic dissection causing thromboembolic ischemia. *Spine* 2000;25:1989-1992.

Kasner SE, Hankins LL, Bratina P, et al. Magnetic resonance angiography demonstrates vascular healing of carotid and vertebral dissections. *Stroke* 1997;28:1993-1997.

Kitanaka C, Tanaka J, Kuwahara M, Teraoka A. Magnetic resonance imaging study of intracranial vertebrobasilar artery dissections. *Stroke* 1994;25:571-575.

Kloss M, Wiest T, Hyrenbach S, Werner I, Arnold ML, Lichy C, Grond-Ginsbach C. *MTHFR 677TT* genotype increases the risk for cervical artery dissections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:951-952.

Koch S, Amir M, Rabinstein AA, Reyes-Iglesias Y, Romano JG, Forteza A. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in symptomatic vertebrobasilar atherosclerosis and dissection. *Arch Neurol.* 2005;62:1228-1231.

Konrad C, Langer C, Muller GA, Berger K, Dziewas R, Stogbauer F, Nabavi DG, Junker R, Ringelstein EB, Kühlenbaumer G. protease inhibitors in spontaneous cervical artery dissections. *Stroke* 2005;36:9-13.

Konrad C, Muller GA, Langer C, Kuhlenbaumer G, Berger K, Nabavi DG, Dziewas R, Stogbauer F, Ringelstein EB, Junker R. Plasma homocystein, *MTHFR C677T*, *CBS 844ins68bp* and *MTHFD1 G1958A* polymorphisms in spontaneous cervical artery dissections. *J Neurol* 2004;251: 1242-1248.

Kremer C, Mosso M, Georgiadis D, Stockli E, Benninger D, Arnold M, Baumgartner RW. Carotid dissection with permanent and transient occlusion or severe stenosis: Long-term outcome. *Neurology* 2003;60:271-275.

Kuhlenbaumer G, Muller US, Bessselmann M, Rauterberg J, Robenek H, Hunermund G, Brandt T, Ringelstein EB, Stogbauer F, Hausser I. Neither collagen 8A1 nor 8A2 mutations play a major role in cervical artery dissection. A mutation analysis and linkage study. *J Neurol.* 2004;251:357-359.

Kuhlenbaumer G, Ringelstein EB, Stogbauer F. Spontaneous dissection of the brain providing neck artery. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004;72:282-293.

Kunze ST, Schiefer W. Angiographic demonstration of a dissecting aneurysm of the middle cerebral artery. *Neuroradiology* 1971;2:201-206.

Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, and Hack CE. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation.* 1999; 100: 96–102.

Lanczik O, Szabo K, Lecei O, Binder J, Thiel S, Gass A, Hennerici M. Central respiratory dysfunction following vertebral artery dissection. *Neurology* 2006;28;66:944.

Leclerc X, Lucas C, Godefroy O, et al. Helical CT for the follow-up of cervical internal carotid artery dissections. *Am J Neuro Radiol* 1998;19:831-837.

Lee V, Brown R, Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: A population-based study. *Neurology* 2006;67:1809-1812.

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; dritte überarbeitete Auflage 2005. Georg Thieme Verlag.

Leys D, Debette S. Anticoagulation in cerebral ischemia associated with intracranial artery dissections is safe, but is it enough to recommend it? *Stroke* 2007;38:170-1721.

Leys D, Moulin TH, Stojkovic T, Begey S, Chavot D, DONALD Investigators. Follow-up of patients with history of cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 1995;5: 43-49.

Leys, D., C. Lucas, M. Gobert, G. Deklunder, J. P. Pruvo. Cervical artery dissections. *Eur. Neurol.* 1997;37:3-12.

Longoni M, Grond-Ginsbach C, Grau AJ, Genius J, Debette S, Schwaninger M, Ferrarese C, Lichy C. The *ICAM-1 E469K* gene polymorphism is a risk factor for spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 2006;66:1273-1275.

Lucas C, Lecroart JL, Gautier C, Leclerc X, Dauzat M, Leys D, Deklunder G. Impairment of endothelial function in patients with spontaneous cervical artery dissection: evidence for a general arterial wall disease. *Cerebrovasc Dis* 2004;17: 170-174.

Lylyk, P., J. E. Cohen, R. Ceratto, A. Ferrario, C. Miranda. Combined endovascular treatment of dissecting vertebral artery aneurysms by using stents and coils. *J. Neurosurg.* 2001;94:427-432.

Lyrer PA. Extracranial arterial dissection Anticoagulation is the treatment of choice: Against. *Stroke* 2005;36:2043-2044.

Lyrer PA, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Stroke.* 2004;35:613-614.

Mainardi F, Maggioni F, Dainese F, Amista P, Zanchin G. Spontaneous carotid artery dissection with cluster-like headache. *Cephalgia* 2002;22:557-559.

Malek, A. M., R. T. Higashida, C. C. Phatouros, T. E. Lempert, P. M. Meyers, W. S. Smith, C. F. Dowd, V. V. Halbach. Endovascular management of extracranial carotid artery dissection achieved using stent angioplasty. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2000;21:1280-1292.

Martin JJ, Hausser I, Lyrer P, Busse O, Schwarz R, Schneider R, Brandt T, Kloss M, Schwaninger M, Engelter S, Grond-Ginsbach C. Familial cervical artery dissections: Clinical, morphologic, and genetic studies. *Stroke* 2006;37:2924-2949.

Mascalchi M, Bianchi MC, Mangiafisco S, Ferrito G, Puglioli M, Marin E, Mugnai S, Canapicchi R, Quilici N, Inzitari D. MRI and MR angiography of vertebral artery dissection. *Neuroradiology* 1997;39:329-340.

Mayer S, Rubin B, Starman B, Byers PH. Spontaneous multivessel cervical artery dissection in a patient with a substitution of alanine for glycine (G13A) in the alpha 1(I) chain of type I collagen. *Neurology* 1996;47:552-556.

Metso TM, Metso AJ, Helenius J, Haapaniemi E, Salonen O, Porras M, Hernesniemi J, Kaste M, Tatlisumak T. Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke*. 2007;38: 1837-1842.

Mokri B, Houser OW, Sandok BA, et al. Spontaneous dissection of the vertebral arteries. *Neurology* 1988;38:880-885.

Mokri B, Silbert PL, Schievink WI, Piepgras DG. Cranial nerve palsy in spontaneous dissection of the extracranial internal carotid artery. *Neurology* 1996; 46(2):356-359.

Mokri B, Sundt TM Jr, Houser OW. Spontaneous internal carotid dissection, hemiparesis, and Horner's syndrome. *Arch Neurol* 1979;36: 677-680.

Mokri B, Sundt TM Jr, Houser OW, et al. Spontaneous dissection of the cervical internal carotid artery. *Ann Neurol* 1986;19:126-138.

Muller BT, Luther B, Hort W, Neumann-Haefelin T, Aulich A, Sandmann W. Surgical treatment of 50 carotid dissections: indications and results. *J Vasc Surg.* 2000;31:980-988.

Mullges W, Ringelstein EB, Leibold M. Non-invasive diagnosis of internal carotid artery dissections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(2):98-104.

Nagahata M, Hosoya T, Fuse T, Aoyagi M, Yamaguchi K. Arterial dissection of the vertebrobasilar systems: A possible cause of acute sensorineural hearing loss. *American Journal of Otology* 1997;18:32-38.

Norris JW. Extracranial arterial dissection Anticoagulation is the treatment of choice: For. *Stroke* 2005;36:2041-2042.

O'Connell BK, Towfighi J, Brennan RW, et al. Dissecting aneurysms of head and neck. *Neurology* 1985;35:993-997.

Oelerich M, Stogbauer F, Kurlmann G, Schul C, Schuierer G. Craniocervical artery dissection: MR imaging and MR angiographic findings. *Eur Radiol* 1999;9:1385-1391.

Ojemann RG, Fischer CM, Rich JC. Spontaneous dissecting aneurysms of the internal carotid artery. *Stroke* 1972;3:434-500.

Okuchi K, Watabe Y, Hiramatsu K, Tada T, Sakai T, Kyoj K, Utsumi S, Kamada K, Ohnishi H, Shimomura T. Dissecting aneurysm of the vertebral artery as a cause of Wallenberg's syndrome. *Neurol Surg.* 1990;18:721-727.

Oliveira V, Batista P, Soares F, Ferro JM. HITS in internal carotid dissections. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:330-334.

Pezzini A, Caso V, Zanferrari C, Del Zotto E, Paciaroni M, Bertolino C, Grassi M, Agnelli G, Padovani A. Arterial hypertension as risk factor for spontaneous cervical artery dissection. A case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:95-97.



Pezzini A, Del Zotto E, Archetti S, Negrini R, Bani P, Albertini A, Grassi M, Assanelli D, Gasparotti R, Vignolo LA, Magoni M, Padovani A. Plasma homocysteine concentration, *C677T MTHFR* genotype, and *844ins68bp CBS* genotype in young adults with spontaneous cervical artery dissection and atherothrombotic stroke. *Stroke* 2002;33:664-669.

Pezzini A, Del Zotto E, Maziotti G, Ruggeri G, Franco F, Giossi A, Giustina A, Padovani A. Thyroid Autoimmunity and Spontaneous cervical artery dissection. *Stroke* 2006;37:2375-2377.

Pezzini A, Granella F, Grassi M, Berrolino C, Del Zotto E, Immovilli P, Bazzoli E, Padovani A, Zanferrari C. History of migraine and the risk of spontaneous cervical artery dissection. *Cephalgia* 2005;25:575-580.

Pozzati E, Padovani R, Fabrizi A, Sabantini L, Gaist GJ. Benign arterial dissection of the posterior circulation. *Neurosurgery* 1991;75:69-72.

Quint DJ, Spickler EM. Magnetic resonance demonstration of vertebral artery dissection. *J Neurosurg.* 1990;72:964-967.

Robinowitz M, Virmani R, Mc Allister HA. Spontaneous coronary artery dissection and eosinophilic inflammation: a cause and effect relationship? *Am J Med.* 1982;72:923-928.

Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke.* 2001; 32: 2575–2579.

Rothwell DM, Bondy SJ, Williams JI. Chiropractic manipulation and stroke: a population-based case-control study. *Stroke*;200132:1054-1060.

Rubinstein SM, Haldeman S, van Tulder MW. An etiologic model to help explain the pathogenesis of cervical artery dissection: implications for cervical manipulation. J Manipulative & Physiological Therapeutics;2006;29:336-338.

Rubinstein SM, Peerdeman SM, MD et al. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. Stroke 2005;36: 1575-1580.

Rudolf, J., M. Neveling, M. Grond, S. Schmulling, C. Stenzel, W. D. Heiss. Stroke following internal carotid artery occlusion - a contra-indication for intravenous thrombolysis? Eur. J. Neurol. 1999;6:51-55.

Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries N Engl J Med 2001;344:898-906.

Schievink WI. The treatment of spontaneous carotid and vertebral artery dissections. Curr Opin Cardiol. 2000;15:316-321.

Schievink WI, Bjornsson J, Piepgras DG. Coexistence of fibromuscular dysplasia and cystic medial necrosis in a patient with Marfan's syndrome and bilateral carotid artery dissections. Stroke 1994;25: 2492-2496.

Schievink WI, Michels VV, Mokri B, Piepgras DG, Perry HO. A familial syndrome of arterial dissections with lentiginosis. N Engl J Med 1995;332:576-579.

Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders: a review. Stroke 1994;25:889-903.

Schievink WI, Mokri B. Familial aorto-cervicocephalic arterial dissections and congenitally bicuspid aortic valve. Stroke 1995;26:1935-1940.

Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM. Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. N Engl J Med 1994; 330:393-397.

Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG, Gittenberger-de Groot AC. Intracranial aneurysms and cervicocephalic arterial dissections associated with congenital heart disease. *Neurosurgery* 1996;39:685-690.

Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG, Kuiper JD. Recurrent spontaneous arterial dissections: risk in familial versus nonfamilial disease. *Stroke* 1996;27: 622-624.

Schievink WI, Mokri B, Whisnant JP. Internal carotid artery dissection in a community: Rochester, Minnesota, 1987-1992. *Stroke* 1993;24: 1678-1680.

Schievink WI, Piepgras DG, McCaffrey TV, et al. Surgical treatment of extracranial internal artery dissecting aneurysms. *Neurosurgery* 1994;35:809-816.

Schievink WI, Wijdicks EFM, Michels VV, Vockley J, Godfrey M. Heritable connective tissue disorders in cervical artery dissections: a prospective study. *Neurology* 1998; 50: 1166-1169.

Shah GV, Quint DJ, Trobe JD. Magnetic resonance imaging of suspected cervicocranial arterial dissections. *J Neuro-Ophthalmology* 2004;24:315-318.

Shimoji T, Bando K, Nakajima K, Ito K. Dissecting aneurysm of the vertebral artery: report of seven cases and angiographic findings. *J Neurosurg.*1984;61:1038-1046.

Silbert PL, Mokri B, Schievink WI. Headache and neck pain in spontaneous internal carotid artery dissections. *Neurology.* 1995;45:1517-1522.

Smith WS, Johnson SC, Skalabrin EJ, Weaver M, Azari P, Albers GW, Gress DR. Spinal manipulative therapy is an independent risk factor vertebral artery dissection. *Neurology.* 2003;60:1424-1428.

Srinivasan J, Newell DW, Sturzenegger M, Mayberg MR, Winn HR. Transcranial doppler in the evaluation of internal carotid artery dissection. *Stroke* 1996;27:1226-1230.

Steinke W, Rautenberg W, Schwartz A, et al: Noninvasive monitoring of internal carotid artery dissection. *Stroke* 1994;25:998-1005

Sturzenegger M. Ultrasound findings in spontaneous carotid artery dissection: the value of duplex sonography. *Arch Neurol* 1991;48:1057-1063.

Sturzenegger M. Spontaneous internal carotid artery dissection: early diagnosis and management in 44 patients. *J Neurology*. 1995;242:231-238.

Touboul PJ, Mas JL, Bousser MG, et al. Duplex scanning in extracranial vertebral artery dissection. *Stroke* 1988;19:116-121.

Touze E, Gauthier JY, Moulin T, Meder JF, Bracard S, Mas JL. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: a multicenter study. *Neurology* 2003;61:1347-1351.

Touze E, Meary E, Arquizán C, et al. Aneurysmal forms of cervical artery dissections: risk factors and prognosis. *Neurology* 2000;54(Suppl 3):A378.

Touze E, Randoux B, Meary E, Arquizán C, Meder JF, Mas JL. Aneurysmal forms of cervical artery dissection: Associated factors and outcome. *Stroke* 2001;32:428-423.

Tzourio C, Benslamia L, Guillon B, Aidi S, Bertrand M, Berthet K, Bousser MG. Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study. *Neurology* 2002;59:435-437.

Tzourio C, Cohen A, Lamisse N, Bioussé V, Bousser MG. Aortic root dilatation in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Circulation* 1997;95: 2351-2353.

van den Berg JS, Limburg M, Kappelle LJ, Pals G, Arwert F, Westerveld A. The role of type III collagen in spontaneous cervical artery dissections. *Ann Neurol*. 1998;43:494-498.

Vaupel, JW.; von Kistowski, KG. Der bemerkenswerte Anstieg der Lebenserwartung und sein Einfluss auf die Medizin. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2005;48: 586-592.

Vila N, Millan M, Ferrer X, Riutort N, Escudero D. Levels of alpha 1-antitrypsin in plasma and risk of spontaneous cervical artery dissections: a case-control study. Stroke 2003;34: E168-E169.

Volker W, Besselmann M, Dittrich R, Nabavi D, Konrad C, Dziewas R, Evers S, Grewe S, Kramer SC, Bachmann R, Stogbauer F, Ringelstein EB, Kühlenbaumer G. Generalized arteriopathy in patients with cervical artery dissection. Neurology 2005;64:1508-1513.

von Pein F, Valkkila M, Schwarz R, Morcher M, Klima B, Grau A, Ala-Kokko L, Hausser I, Brandt T, Grond-Ginsbach C. Analysis of the Col3A1 gene in patients with spontaneous cervical artery dissections. J Neurol. 2002;249:862-866.

Waldvogel D, Mattle HP, Sturzenegger M, Schroth G. Pulsatile Tinnitus – a review of 84 patients. J Neurol 1998;245(3):137-142.

Wiest T, Hyrenbach S, Bambul P, Erker B, Pezzini A, Hausser I, Arnold ML, Martin JJ, Engelter S, Lyrer P, Busse O, Brandt T, Grond-Ginsbach C. Genetic analysis of familial connective tissue alterations associated with cervical artery dissections suggests locus heterogeneity. Stroke 2006;37:1697-1702.

[www.statistik@jena.de](mailto:www.statistik@jena.de).

Yamaura A, Watanabe Y, Saeki N. Dissecting aneurysms of the intracranial vertebral artery. J Neurosurg. 1990;72:183-188.

Yonas H, Agamanolis D, Takaoka Y, White RJ. Dissecting intracranial aneurysms. Surg Neurol 1977;8:407-415.

Yoshimoto Y, Wakai S. Unruptured intracranial vertebral artery dissection: clinical course and serial radiographic imagings. *Stroke* 1997;28:370-374.

## 9. Anhang

### Erläuterung zur Erhebung des Barthel-Index

1. Essen und Trinken („mit Unterstützung“, wenn Speisen vor dem Essen zugeschnitten werden)
2. Umsteigen aus dem Bett in den Rollstuhl und umgekehrt (einschließlich Aufsitzen im Bett)
3. Persönliche Pflege (Gesicht waschen, Kämmen, Rasieren, Zähne putzen)
4. Benutzung der Toilette (An- und Auskleiden, Körperreinigung, Wasserspülung)
5. Baden, Duschen
6. Gehen auf ebenem Untergrund
6a. Fortbewegung mit dem Rollstuhl auf ebenem Untergrund (Punkt 6a nur verwenden, falls Punkt 6 mit „nicht möglich“ bewertet wurde)
7. Treppen auf- und absteigen
8. An- und Ausziehen (einschließlich Schuhe binden, Knöpfe schließen)
9. Stuhlkontrolle
10. Harnkontrolle

<b>Ausführung:</b>	<b>nicht möglich</b>	<b>= 0 Punkte</b>
	<b>mit Unterstützung möglich</b>	<b>= 5 Punkte</b>
	<b>selbständig möglich</b>	<b>= 10 Punkte</b>

### Zusätzliche Beurteilung bei Bestimmung des Frühreha-Barthel-Index

1. intensivmedizinisch überwachungspflichtiger Zustand
2. absaugpflichtiges Tracheostoma
3. intermittierende Beatmung
4. beaufsichtigungspflichtige Orientierungsstörung (Verwirrtheit)
5. beaufsichtigungspflichtige Verhaltensstörung (mit Eigen- und/oder Fremdgefährdung)
6. schwere Verständigungsstörung
<b>Nein = 0 Punkte</b>
7. beaufsichtigungspflichtige Schluckstörung

**Bei Beantwortung mit: Ja = - 50 Punkte**

### Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS

1a	Bewusstseinslage (Vigilanz)	0 – wach, unmittelbar antwortend 1 – benommen, aber durch geringe Stimulation zur Reaktion zu bewegen 2 – Somnolenz bzw. Sopor 3 – Koma, keine Reaktion (hier erhält Skala 7 - 0 Punkte)
1b	Orientierung	Fragen nach Monat und Alter 0 – beide Fragen richtig beantwortet 1 – eine Frage richtig beantwortet 2 – keine Frage richtig beantwortet
1c	Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen/schließen 0 – beide Aufforderungen richtig befolgt 1 – eine Aufforderung richtig befolgt 2 – keine Aufforderung richtig befolgt
2	Gesichtsfeld	0 – keine Einschränkung 1 - partielle Hemianopsie 2 – komplette Hemianopsie 3 – bilaterale Hemianopsie
3	Faziale Parese	0 – normal 1 – gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln) 2 – partiell (vollständige/fast vollständige Parese des unteren Gesichts) 3 – vollständig auf einer oder beiden Seiten
5	Motorik Arme (getrennt für rechts und links)	0 – kein Absinken über 10 Sekunden (Halten in der 90°/45°-Position) 1 – Absinken im Verlauf von 10 Sekunden 2 – Anheben gegen die Schwerkraft möglich 3 – kein aktives Anheben gegen die Schwerkraft möglich 4 – keine Bewegung
6	Motorik	Entsprechend Punkt 5
7	Extremitäten- Ataxie	0 – fehlend 1 – in einer Extremität vorhanden 2 – in zwei Extremitäten vorhanden (bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie – 0 Punkte)
8	Sensibilität	0 – normal 1 – Patient empfindet Nadelstiche als stumpf/als Berührung 2 – Patient nimmt Berührung nicht wahr
9	Sprache	0 – normal 1 – leicht/mittelschwer, Umfang und Art des Ausdrucks fast normal 2 – schwer, fragmentierte Ausdrucksform 3 – stumm, globale Aphasie
10	Dysarthrie	0 – normal 1 – Patient kann nur schwer verstanden werden, aber keine Aphasie 2 – Patient kann nicht verstanden werden, aber keine Aphasie
11	Neglekt	0 – keine Abnormalität 1 – visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit 2 – schwere halbseitige Unaufmerksamkeit, z. B. kein Erkennen der eigenen Hand



## **Lebenslauf**

Persönliche Daten Katharina Neidhardt  
geb. am 08.05.1983 in Bad Salzungen

### Schulbildung

1989-1993 Grundschole Geisa  
1993-2001 Gymnasium in Vacha  
2001 Abitur

### Hochschulstudium

2001-2007 Studium der Humanmedizin  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
2003 Ärztliche Vorprüfung  
2006-2007 Praktisches Jahr:  
1) Katholisches Krankenhaus „St. Nepomuk“ Erfurt, Klinik für  
Innere Medizin. Abteilung Kardiologie  
2) Katholisches Krankenhaus „St. Nepomuk“ Erfurt, Klinik für  
Chirurgie  
3) Universitätsklinikum Jena, Klinik Neurologie

### Famulaturen

2004 Katholisches Krankenhaus „St. Nepomuk“ Erfurt, Klinik für Innere  
Medizin. Abteilung Kardiologie  
2004 Klinikum Bad Salzungen, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
2005 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie  
2006 Dr. med. U. Zimmermann (FA für Kinder- und Jugendmedizin),  
Kaltennordheim

Gerstengrund, 17.09.2007

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich verschiedenen Personen für Ihre Unterstützung bei der Anfertigung meiner Dissertation bedanken:

**Prof. Dr. med. S. Isenmann** für die tatkräftige Unterstützung und Ausdauer, die hilfreichen Ideen und den Überblick. Besonders aber auch für sein Engagement und die Hilfe bei aufgetretenen Problemen.

**Susann, Nadine und Heiko**, für ihre Freundschaft. Sie haben einen großen Anteil zu dieser Arbeit beigetragen, indem sie mir bei inhaltlichen und besonders bei technischen Problemen immer zur Seite standen, und denen ich sehr viele schöne Erinnerungen an das Studium in Jena zu verdanken habe.

**Den Mitarbeitern der Neurologie**, die mir Ihren Arbeitsplatz für die Erhebung der Daten zur Verfügung gestellt haben.

**Frau Jutta Hartmann**, MTA im Dopplerlabor der Klinik, die stets freundlich und unbürokratisch Patienten vermittelte und mir die Technik des Ultraschalls erklärt hat.

**Frau Lorber und Frau Werner**, die immer für Fragen da waren und Auskünfte, Aktenlieferdienste und viele andere logistischen Probleme für mich organisierten.

**Den Mitarbeitern des Archivs**, für die mühevolle Arbeit jede Akte, die ich benötigte mit Geduld und Ausdauer für mich zu finden.

**Meinen Eltern**, die mir alles erst ermöglicht haben und ohne die ich nie den Mut zum Studium aufgebracht hätte. Ganz besonders möchte ich mich für Ihre Geduld, den Beistand und die Hilfe in vielen schwierigen Momenten bedanken.

**Meinen Geschwistern: Thomas und Christoph**, die mich immer wieder vor dem Aufgeben bewahrt, und schlechte Laune deutlich gebessert haben.

**Allen Verwandten**, die mit Interesse, guten Ratschlägen, Korrekturen und vielen anderen Unterstützungen zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

### **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. S. Isenmann, Koch S

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Gerstengrund, den 17.09.2007